

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Salah Bounider Constantine 3
Faculté de Médecine



N° de Série :

N° d'Ordre :

**L'apport de la tomoscintigraphie myocardique de perfusion
couplée au score calcique dans le dépistage et l'évaluation du
risque de la maladie coronaire chez les patients diabétiques
asymptomatiques.**

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales

Présentée par

Docteur BOUZIDI Abdelhafid

Maitre-assistant en médecine nucléaire

Présidente du jury :

Pr. AMIMOUR Assia

Faculté de médecine d'Alger

Directeur de thèse :

Pr. MERGHIT Rachid

Faculté de médecine de Constantine

Membres du jury

Pr. BELAKROUM Réda

Faculté de médecine de Constantine

Pr. ADJABI Tayeb

Faculté de médecine de Constantine

Pr. ZEHNATI Toufik

Faculté de médecine d'Oran

Année 2023-2024

Remerciements

À notre maître Présidente du Jury Professeur Assia AMIMOUR

Malgré une grande charge dans votre emploi du temps et tous les engagements que vous avez, vous nous avez honorés par votre présence qui est un privilège pour nous. Je vous remercie pour les efforts que vous fournissez pour la promotion de notre spécialité ainsi que l'intérêt accordé à cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

À notre Maître Directeur de thèse Professeur Rachid MERGHIT

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse de recherche, à laquelle vous avez grandement contribué en me consacrant une partie de votre temps précieux. Vous m'avez toujours accueilli avec la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent. Vous avez su être à l'écoute et vous m'avez guidé tout au long du travail avec vos directives. Votre sens élevé des responsabilités et du devoir, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple. J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma grande estime et de ma reconnaissance.

À notre maître et juge Professeur Réda BELAKROUM

Vos compétences pratiques, vos qualités humaines et professionnelles forcent l'inspiration et le respect. J'ai eu l'honneur de travailler à vos côtés cette année ce qui m'a permis de mieux vous connaître et vous apprécier. Vos critiques, vos suggestions, vos précieux conseils et votre vision pédagogiques m'ont poussé à m'améliorer. En faisant partie de ce jury, vous me faites un immense honneur, je vous remercie énormément.

À notre maître et juge Professeur Toufik ZEHNATI

Tout au long de ce travail, je n'ai trouvé en vous que disponibilité et conseils. Votre esprit scientifique développé n'a d'égale que votre sympathie. Vous m'avez toujours poussé vers l'avant. Je vous remercie d'avoir accepté d'être parmi cet honorable jury. Soyez assuré de mon plus profond respect ainsi que ma gratitude.

À notre maître et juge Professeur Tayeb ADJABI

Je suis profondément sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Je vous remercie de votre accompagnement dans la mise en œuvre et la finalisation de cette thèse. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance.

Dédicaces

Ce travail est dédié

À mes parents,

mon défunt père, que dieu l'accueille en son paradis

et **ma mère**, que dieu la protège et me la préserve,

sans eux, je ne serais jamais arrivé là où je suis maintenant.

Vous vous êtes toujours sacrifiés pour moi avec beaucoup d'amour.

Vous m'avez inculqué la bonté, l'intégrité, le sens de la responsabilité, le respect d'autrui,

l'honnêteté et la persévérance.

À mon épouse, celle qui m'a toujours encouragé et soutenu.

Ton soutien attentif et affectueux a contribué à créer des conditions favorables au succès de
ma thèse.

Aujourd'hui je te dis « Merci » pour tout ce que tu m'apportes

À mes enfants, qui font mon bonheur au quotidien

A mon cher frère, mon soutien inconditionnel et **mes chères sœurs** que j'aime tant.

À tous les membres de ma famille.

À mes Maîtres qui m'ont formé.

À mes consœurs et confrères sur qui j'ai toujours pu compter.

À mes collègues de travail et tout le personnel de la santé avec qui j'ai travaillé.

À mes malades

Je vous dis à tous Merci

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xiii
Résumé en français.....	xvii
Résumé en anglais.....	xviii
Résumé en arabe.....	xix
PARTIE THEORIQUE	1
CHAPITRE I : INTRODUCTION	2
1.1. Introduction :.....	2
1.2. Problématique :	2
CHAPITRE II : DONNEES DE LA LITTÉRATURE :.....	8
2.1. Diabète :	8
2.1.1. Définition :	8
2.1.2. Classification :	9
2.1.3. Épidémiologie :	12
2.1.4. Physiopathologie de la coronaropathie chez le diabétique :	12
2.1.5. Dysfonction endothéliale :	14
2.1.6. Troubles de l'hémostase :	14
2.1.7. Microcirculation coronaire du diabétique :	15
2.2. L'ischémie myocardique silencieuse :	16
2.2.1. Définition :	16
2.2.2. Prévalence :	17
2.2.3. Physiopathologie :	17
2.3. Stratification du risque cardio-vasculaire :	19
2.3.1. Stratification du risque CV de façon générale :	19
2.3.2. Stratification du risque CV dans l'IMS :	22
2.4. Moyens de dépistage de l'IMS :	28
2.4.1. Electrocardiogramme de repos (ECG) :	28
2.4.2. Echocardiographie de repos :	28
2.4.3. Index de pression systolique et épaisseur intima-media carotidienne :	29
2.4.4. Épreuve d'effort :	29
2.4.5. Score calcique (CAC score) :	30

2.4.6. Angiographie coronaire par scanner multi coupes (Coroscan) :	32
2.4.7. Coronarographie :	33
2.4.8. Echographie de stress :	34
2.4.9. Imagerie par résonance magnétique de stress :	35
2.4.10. Tomographie par émission de positons :	35
2.4.11. Tomoscintigraphie myocardique de perfusion :	36
2.5. Aspect technique de la TSMP :	36
2.5.1. Principe de fonctionnement d'une Gamma Caméra :	36
2.5.2. Radiopharmaceutique :	39
2.5.3. Dosimétrie :	44
2.5.4. Indications :	45
2.5.5. Contre-indications :	46
2.5.6. Épreuves de stimulation :	46
2.5.7. Réalisation de l'examen :	50
2.5.8. Acquisition :	52
2.5.9. L'interprétation :	55
2.6. Performances pronostiques de la TSMP :	59
2.6.1. Dans la population générale :	59
2.6.2. Chez les diabétiques :	60
PARTIE PRATIQUE	63
CHAPITRE III : HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS	64
3.1. Hypothèse de travail	64
3.2. Les objectifs.	64
CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODE	66
4.1. Type de l'étude :	66
4.2. Population de l'étude :	66
4.2.1. Critères d'inclusion :	66
4.2.2. Critères de non-inclusion :	67
4.3. Aspect éthique :	67
4.4. Calcul de la taille de l'échantillon :	67
4.5. Lieu de réalisation de l'étude :	68
4.6. Période d'étude :	68
4.7. Protocole :	68
4.7.1. Recueil des données :	68
4.7.2. Préparation du patient :	70

4.7.3. Épreuve de stress :	71
4.7.4. Radiopharmaceutique :	74
4.7.5. Type de protocole :	75
4.7.6. Acquisition des images :	75
4.7.7. Contrôle de qualité :	77
4.7.8. Traitement des images :	77
4.7.9. Interprétation des images :	79
4.8. Suivi des patients :	82
4.9. Technique statistique :	82
4.9.1. Analyse uni variée :	83
4.9.2. Analyse bi variée :	83
4.9.3. Étude de la performance du CAC score :	83
4.10. Moyens :	84
4.10.1. Personnels :	84
4.10.2. Matériels disponibles :	84
4.10.3. Collaboration scientifique :	84
CHAPITRE V : RESULTATS :	86
5.1. Étude descriptive :	86
5.1.1. Âge :	86
5.1.2. Le sexe :	87
5.1.3. L'origine géographique :	87
5.1.4. Facteurs de risque :	88
5.1.5. La micro angiopathie :	94
5.1.6. Antécédent de maladie cardiovasculaire :	97
5.1.7. Score de risque de morbi-mortalité CV sur 10 ans :	97
5.1.8. Exploration :	98
5.2. Étude analytique :	99
5.2.1. Résultats de la TSMP dans le diagnostic de l'IMS :	99
5.2.2. Évaluation du dépistage de l'ischémie myocardique chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant la TSMP :	105
5.2.3. Résultats du score calcique :	106
5.2.4. Caractéristiques cliniques des patients selon la présence d'IMS :	110
5.2.5. Explorations :	120
5.2.6. Résultat du suivi :	123
5.3. Résultats sur les objectifs secondaires :	123
5.3.1. Premier objectif secondaire : Evaluation du CAC score :	123
5.3.2. Deuxième objectif secondaire : Impact économique :	124

CHAPITRE VI : DISCUSSION :	126
6.1. Les caractéristiques générales de la population de l'étude :	126
6.1.1. L'âge :	126
6.1.2. Sexe :	127
6.1.3. Diabète :	128
6.1.4. IMC et obésité abdominale :	129
6.1.5. Antécédents familiaux de maladie CV précoce :	130
6.1.6. Tabagisme :	130
6.1.7. Hypertension artérielle :	131
6.1.8. Dyslipidémie :	131
6.1.9. Rétinopathie diabétique :	133
6.1.10. Néphropathie diabétique :	133
6.1.11. Neuropathie autonome :	134
6.2. Diagnostic de l'IMS par la TSMP :	134
6.3. Score calcique :	141
6.4. ECG de repos et épreuve d'effort :	142
6.5. Suivi des patients :	144
6.6. Coût économique :	145
6.7. Limites de notre étude :	146
6.8. Avantages de notre étude :	146
CHAPITRE VII : RECOMMANDATIONS ET ALGORITHME DIAGNOSTIQUE	147
CHAPITRE VIII : PERSPECTIVES	149
CHAPITRE IX : CONCLUSION :	150
BIBLIOGRAPHIE	152
LISTES DES ANNEXES :	176
ANNEXE I	177
ANNEXE II	178
ANNEXE III	179
ANNEXE IV	180

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Principaux mécanismes physiopathologiques de l'athérombose chez les patients diabétiques.</i>	4
<i>Figure 2: Score Calcique.</i>	5
<i>Figure 3: illustration d'une TSMP chez un patient avec une ischémie sur les parois latérale et inférieure.</i>	6
<i>Figure 4: Cascade ischémique.</i>	13
<i>Figure 5: Mécanisme de la douleur cardiaque.</i>	18
<i>Figure 6: Catégorisation du risque CV selon l'OMS.</i>	21
<i>Figure 7: Algorithme de la SFC/SFD 2020 pour la stratification et la gestion du risque de maladie coronarienne chez les patients diabétiques asymptomatiques.</i>	27
<i>Figure 8: Illustration du CAC score et des 4 sous-groupes de Rumberger.</i>	31
<i>Figure 9: Corrélation entre Coroscan et coronarographie.</i>	32
<i>Figure 10: Collimateur</i>	37
<i>Figure 11: Bloc cristal-Photomultiplicateur</i>	38
<i>Figure 12: Principe de fonctionnement d'une tête de détection</i>	39
<i>Figure 13: illustration des composants et du principe de fonctionnement d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.</i>	41
<i>Figure 14: Schéma de désintégration du Molybdène 99 et du Technétium 99 métastable.</i>	41
<i>Figure 15: Profil de l'activité en équilibre de la filiation $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$.</i>	42
<i>Figure 16: Protocole 1 jour et 2 jours pour les traceurs technétiés.</i>	52
<i>Figure 17: les trois plans de coupe du VG : grand axe vertical, grand axe horizontal et petit axe.</i>	54
<i>Figure 18: Segmentation 17 du VG</i>	56
<i>Figure 19: Tapis roulant du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisé pour les épreuves d'effort</i>	72
<i>Figure 20: Hotte plombée et activimètre du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisés pour la préparation des radiopharmaceutiques</i>	74
<i>Figure 21: Gamma caméra TEMP/TDM du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisée pour l'acquisition des images scintigraphiques</i>	76
<i>Figure 22: Traitement d'image d'une tomoscintigraphie myocardique de perfusion stress/repos</i>	78
<i>Figure 23: Traitement d'image avec calcul du CAC score.</i>	79
<i>Figure 24: Analyse de la perfusion d'une TSMP stress/repos.</i>	80
<i>Figure 25: Analyse du Gated-SPECT d'une TSMP stress/repos.</i>	81
<i>Figure 26: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les tranches d'âge.</i>	86
<i>Figure 27: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le sexe.</i>	87
<i>Figure 28: Répartition des patients selon l'origine géographique.</i>	87
<i>Figure 29: Répartition de l'ancienneté du diabète dans les deux groupes THR et HR.</i>	88
<i>Figure 30: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le taux d'HbA1c.</i>	89
<i>Figure 31: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon leur IMC.</i>	90
<i>Figure 32: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon leur périmètre abdominal.</i>	91
<i>Figure 33: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la sédentarité.</i>	91

Figure 34: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces.	92
Figure 35: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le statut tabagique.	92
Figure 36: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence d'hypertension artérielle.	93
Figure 37: Répartition des patients des deux groupes selon la présence de dyslipidémie.	93
Figure 38: Répartition des patients dans les deux groupes THR et HR selon la présence de rétinopathie diabétique.	95
Figure 39: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence ou l'absence de néphropathie diabétique.	95
Figure 40: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence de neuropathie autonome.	96
Figure 41: Répartition des patients du groupe THR selon la présence de maladie cardiovasculaire connue.	97
Figure 42: Répartition des résultats ECG des patients du groupe THR.	98
Figure 43: Répartition des résultats de l'échographie cardiaque chez les patients des deux groupes THR et HR.	99
Figure 44: Répartition des types de test de stimulation.	99
Figure 45: Répartition des résultats des tests de stimulation pour les patients des deux groupes THR et HR.	100
Figure 46: Répartition de la sévérité de l'ischémie dans les deux groupes THR et HR. ..	101
Figure 47: Répartition des territoires d'ischémie.	101
Figure 48: Répartition des résultats du Gated-SPECT dans les deux groupes THR et HR selon la présence d'anomalie de la cinétique ou de l'épaississement systolique.	102
Figure 49: Répartition des anomalies de la cinétique et de l'épaississement au Gated-SPECT chez les patients avec et sans IMS.	102
Figure 50: Répartition des paramètres quantitatifs du Gated-SPECT post stress (VTS, VTD et FEVG) dans les deux groupes THR et HR selon leur statut pathologique.	103
Figure 51: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence ou l'absence d'IMS.	105
Figure 52: Répartition des IMS dans les deux groupes THR et HR selon leur étendue. ..	106
Figure 53: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les résultats du CAC score.	107
Figure 54: Résultats de la reclassification des patients du groupe HR selon leur CAC score.	107
Figure 55: résultat du dépistage de l'IMS dans le groupe HR après reclassification par catégories du CAC score.	108
Figure 56: Répartition des patients du groupe THR avec et sans IMS selon les catégories de risque du CAC score.	109
Figure 57: Répartition des patients du groupe HR avec et sans IMS selon les catégories de risque du CAC score.	109
Figure 58: Répartition des patients avec et sans IMS selon le sexe.	110
Figure 59: Répartition des patients avec et sans IMS selon le taux d'HbA1c.	111
Figure 60: Répartition des patients avec et sans IMS selon leur statut de l'IMC.	112
Figure 61: Répartition des patients avec et sans IMS selon leur statut par rapport au périmètre abdominal.	113

Figure 62: Répartition des patients avec et sans IMS selon la sédentarité.....	113
Figure 63: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de maladie CV précoce.....	114
Figure 64: Répartition des patients avec et sans IMS selon le tabagisme.....	114
Figure 65: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence d'hypertension artérielle.....	115
Figure 66: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de dyslipidémie.....	115
Figure 67: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de rétinopathie diabétique.....	117
Figure 68: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de néphropathie diabétique.....	117
Figure 69: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de neuropathie autonome.....	119
Figure 70: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence d'antécédent de maladie cardiovasculaire.....	119
Figure 71: Répartition des patients avec et sans IMS selon le résultat de l'ECG.....	120
Figure 72: Répartition des résultats de l'ECG de repos pour les patients avec IMS.....	121
Figure 73: Répartition des patients avec et sans IMS selon le résultat de l'échographie cardiaque.....	121
Figure 74: Répartition des résultats de l'échographie cardiaque chez les patients avec IMS.....	122
Figure 75: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la survenue de MACE sur 6 mois.....	123
Figure 76: Courbe ROC du CAC score dans la prédiction de la présence d'IMS.....	124
Figure 77: Algorithme de la stratégie diagnostique dans le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques.....	148

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Critères diagnostiques du diabète</i>	8
<i>Tableau 2: Autres types spécifiques de diabète</i>	11
<i>Tableau 3: Probabilité prétest de coronaropathie, ESC 2019 (Diamond et Forestier modifié).....</i>	20
<i>Tableau 4: Catégories de patients diabétiques selon le risque CV.</i>	23
<i>Tableau 5: Recommandation ESC 2019 pour l'utilisation de tests de dépistage de la maladie coronaire pour les patients diabétiques asymptomatiques.....</i>	24
<i>Tableau 6: Catégories de risque CV pour les diabétiques ESC 2023.</i>	25
<i>Tableau 7: Avantages et inconvénients des radiotraceurs utilisés en TSMP.</i>	43
<i>Tableau 8: Doses absorbées pour une TSMP.</i>	44
<i>Tableau 9: Les contre-indications des tests de stimulation</i>	49
<i>Tableau 10: limites normales des volumes cavitaires et de la FEVG en utilisant la TSMP.</i>	82
<i>Tableau 11: Moyennes d'âge des patients dans les deux groupes THR et HR.....</i>	86
<i>Tableau 12: Moyennes de l'ancienneté du diabète dans les deux groupes THR et HR.</i>	88
<i>Tableau 13: Moyennes de l'Hémoglobine glyquée dans les deux groupes THR et HR.</i>	89
<i>Tableau 14: Moyennes de l'indice de masse corporelle dans les deux groupes THR et HR.</i>	89
<i>Tableau 15: Moyennes du périmètre abdominal selon le sexe dans les deux groupes THR et HR.</i>	90
<i>Tableau 16: Moyennes du cholestérol total dans les deux groupes THR et HR.....</i>	94
<i>Tableau 17: Moyennes de l'HDL choletérol dans les deux groupes THR et HR.</i>	94
<i>Tableau 18: Moyennes du débit de filtration glomérulaire des patients des deux groupes THR et HR.</i>	96
<i>Tableau 19: Moyennes de la protéinurie des 24h des patients des deux groupes THR et HR.....</i>	96
<i>Tableau 20: Moyennes du Score de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire sur 10 ans pour les patients des deux groupes THR et HR.</i>	97
<i>Tableau 21: Moyennes de l'étendue des anomalies perfusionnelles dans les deux groupes THR et HR.</i>	100
<i>Tableau 22: Paraamètres quantitatifs du Gated-SPECT en post stress et au repos dans les deux groupes THR et HR.....</i>	104
<i>Tableau 33: CAC score dans les deux groupes THR et HR.....</i>	106
<i>Tableau 23: Moyennes d'âge des patients selon la présence ou l'absence d'IMS.....</i>	110
<i>Tableau 24: Moyennes de l'ancienneté du diabète chez les patients avec et sans IMS....</i>	111
<i>Tableau 25: Moyennes de l'IMC chez les patients avec et sans IMS.</i>	111
<i>Tableau 26: Moyennes du périmètre abdominal chez les patients avec et sans IMS.</i>	112
<i>Tableau 27: Taux du cholestérol total chez les patients avec et sans IMS.</i>	116
<i>Tableau 28: Taux de HDLc chez les patients avec et sans IMS.</i>	116
<i>Tableau 29: DFG chez les patients avec et sans IMS.....</i>	118
<i>Tableau 30: Protéinurie des 24H chez les patients avec et sans IMS.</i>	118
<i>Tableau 31: Score risque de morbi-mortalité CV à 10% chez les patients avec et sans IMS.</i>	120
<i>Tableau 32: Caractéristiques de l'épreuve d'effort dans le diagnostic de l'IMS.</i>	122

Tableau 34: Caractéristiques du CAC score dans le diagnostic de l'IMS chez les patients HR avec les différentes catégories de Rumberger.....	123
Tableau 35: Caractéristiques du CAC score avec un seuil de positivité >42UA dans le diagnostic de l'IMS.	124
Tableau 36: Moyennes d'âge des patients inclus dans différentes études.....	127
Tableau 37: Pourcentage d'hommes dans différentes études.....	127
Tableau 38: Ancienneté du diabète dans différentes études.	128
Tableau 39: Moyennes du taux d'HbA1c chez les patients de différentes études.	128
Tableau 40: Moyennes de l'IMC dans différentes études.....	129
Tableau 41: Moyenne du périmètre abdominal des patients dans différentes études.	129
Tableau 42: Pourcentage des patients avec antécédents familiaux de maladie CV précoce dans différentes études.	130
Tableau 43: Taux de tabagisme dans différentes études	130
Tableau 44: Taux d'hypertension artérielle dans différentes études.....	131
Tableau 45: Taux de dyslipidémie dans différentes études.....	131
Tableau 46: Moyennes du Cholestérol total chez les patients de différentes études.....	132
Tableau 47: Moyennes de l'HDLc chez les patients de différentes études.	132
Tableau 48: Taux de rétinopathie diabétique dans différentes études.	133
Tableau 49: Taux de néphropathie diabétique dans différentes études.....	133
Tableau 50: Taux de neuropathie autonome dans différentes études.....	134
Tableau 51: Résumé des différentes variables analysées chez les patients de l'étude en fonction de la présence ou l'absence d'IMS.....	135
Tableau 52: Comparaison des résultats des différentes études sur le dépistage de l'IMS chez les diabétiques.	139

LISTE DES ABREVIATIONS

²⁰¹Tl	Thallium 201
^{99m}Tc	Technétium 99 métastable
ACC	<i>American College Of Cardiology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced glycation end-product</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Accident ischémique transitoire
ALFEDIAM	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques.
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé.
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
AVC	Accident vasculaire cérébral.
BARDOT	<i>Progression to overt or silent cad in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk</i>
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire.
BBG	Bloc de branche gauche.
BPCO	Broncho pneumopathie chronique obstructive.
CAC	<i>Coronary Artery Calcium.</i>
CD	Coronaire droite.
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology.</i>
CV	Cardiovasculaire.
Cx	Artère circonflexe.
DADDY-D	<i>Does coronary atherosclerosis deserve to be diagnosed early in diabetic patients.</i>
DE	Dysfonction Endothéliale.
DFG	Débit De Filtration Glomérulaire.
DIAD	<i>Detection of ischemia in asymptomatic diabetics.</i>
DYNAMIT	<i>Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes</i>

ECG	Electrocardiogramme.
ECTb	<i>Emory Toolbox.</i>
EE	Épreuve d'effort.
EIM	Épaisseur intima-media.
ESC	<i>European Society Of Cardiology.</i>
FACTOR-64	<i>Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes</i>
FAME	<i>The fractional flow reserve vs angiography for multivessel evaluation.</i>
FBP	<i>Filtred Back Projection</i>
FDRCV	Facteur de risque cardiovasculaire.
FFR	<i>Fractional Flow Reserve.</i>
FIELD	<i>Fenofibrate intervention and endpoint lowering in diabetes.</i>
FMT	Fréquence Maximale Théorique.
FN	Faux négatif.
FP	Faux positif.
GLP1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hémoglobine glyquée.
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale.
HMRUC	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
HMRUO	Hôpital militaire régional universitaire d'Oran
HTA	Hypertension artérielle.
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire.
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche.
IDM	Infarctus du myocarde.
iSGLT2	Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose.
IMC	Indice de masse corporelle.
IMS	Ischémie myocardique silencieuse.
IPS	Index de pression systolique.
IRM	Imagerie par résonance magnétique.

IVA	Interventriculaire antérieure.
LDL	Lipoprotéine de basse densité.
LEHR	<i>Low energy high resolution.</i>
MACE	Événement cardiovasculaire majeur.
MCV	Maladie cardiovasculaire.
MiSAD	<i>Milan study on atherosclerosis and diabetes.</i>
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial.</i>
NO	Oxide nitrique.
OMS	Organisation mondiale de la santé.
OR	<i>Odds ratio.</i>
PAS	Pression artérielle systolique.
PKC	Protein kinase C.
PM	Photomultiplicateur.
PREDICT	<i>Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes</i>
PRISM	<i>Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia</i>
QGS	<i>Quantitative gated SPECT</i>
RAGE	Récepteur de produits finaux de glycation avancée.
RP	Radiopharmaceutique.
SC	Surface corporelle.
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Estimation.</i>
SCOT-HEART	<i>Scottish Computed Tomography of the Heart.</i>
SDS	<i>Summed difference score.</i>
Se	Sensibilité.
SFC	Société Française de Cardiologie.
SFD	Société Française de Diabétologie.
SMS	<i>Summed motion score.</i>
Sp	Spécificité.
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SRS	<i>Summed rest score</i>

SSS	<i>Summed stress score</i>
STEMI	<i>ST segment elevation myocardial infraction.</i>
STS	Summed thickening score.
TEMP	Tomographie par emission mono photonique.
TSMF	Tomoscintigraphie myocardique de perfusion.
TT	Tour de taille.
UA	Unité Agatston.
VADT	<i>Veterans affairs diabetes trial.</i>
VG	Ventricule gauche.
VLDL	<i>Very low density lipoproteine.</i>
VN	Vrai négatif.
VP	Vrai positif.
VPN	Valeur prédictive négative.
VPP	Valeur prédictive positive.

Résumé

Introduction :

L'incidence croissante du diabète associée aux autres facteurs de risque cardiovasculaires (CV) est un véritable problème de santé publique. La particularité du diabétique est de développer une atteinte coronarienne souvent silencieuse (ischémie myocardique silencieuse IMS). Actuellement le dépistage de l'IMS est largement débattu, particulièrement dans un contexte de prise en charge optimale des facteurs de risque. Plusieurs recommandations de différentes sociétés savantes se sont succédées au fil des années pour répondre aux questions : quels diabétiques asymptomatiques doivent être dépistés et avec quel test ?

Objectif de l'étude :

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt du dépistage de l'ischémie myocardique chez les patients diabétiques asymptomatique en utilisant la tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMP) couplée au score calcique (CAC score).

Matériels et méthode :

Il s'agit d'une étude analytique transversale à recrutement prospective, monocentrique. Le recrutement a été réalisé entre Avril 2022 et Septembre 2023, il concernait les diabétiques asymptomatiques avec haut risque (HR) et très haut risque (THR) cardiovasculaires selon les recommandations ESC 2019 et SFD/SFC 2020. Le dépistage s'est fait par TSMP au ^{99m}Tc -Sestamibi avec stress physique ou pharmacologique couplée à une TDM *low dose* pour calculer le score calcique.

Résultats :

La population totale recrutée était de 210 patients (un groupe de 105 patients THR et un second de 105 patients HR), le sexe ratio était de 1, l'âge moyen était de 61,49 ans. Une IMS a été retrouvée chez 51 patients (prévalence 24,28%). Une prévalence très élevée d'IMS de 40% est retrouvée dans le groupe THR et basse de 8,6% dans le groupe HR. L'analyse des différentes variables a retrouvé quelques facteurs prédictifs d'IMS, qui sont: la présence d'anomalies à l'ECG de repos ou à l'échographie cardiaque, le taux d'HbA1c, la dyslipidémie, le débit de filtration glomérulaire, la protéinurie, le score de risque de morbi-mortalité CV sur 10 ans (SCORE 2-Diabetes). Dans le groupe THR, le CAC score n'avait pas de corrélation avec l'IMS ($p=0,205$), par contre pour le groupe HR le CAC score était corrélé avec l'IMS ($p=0,033$) et a permis de reclasser 87,7% des patients (81% en risque modéré et 6,7% en très haut risque) avec une excellente valeur prédictive négative de 96%.

Conclusion :

Le dépistage de l'IMS chez les diabétiques à très haut risque CV en utilisant la TSMP est indiqué en regard de sa prévalence élevée chez ces patients. Ce dépistage est inutile chez les patients à haut risque CV, le score calcique permet de sélectionner parmi cette catégorie les patients avec CAC score élevé qui sont susceptibles de développer une IMS et qui peuvent bénéficier d'un dépistage par TSMP.

Mots clés :

Diabète, ischémie silencieuse, tomoscintigraphie myocardique, score calcique.

Abstract

Background:

The increasing incidence of diabetes associated with other cardiovascular (CV) risk factors is a real public health problem. Indeed, diabetes is a major factor in CV morbidity and mortality. The particularity of diabetics is to develop coronary artery disease, which is often silent (silent myocardial ischemia SMI). Currently screening for MSI is widely debated, particularly in the context of optimal management of risk factors. Several recommendations from different learned societies have followed over the years to answer the questions: which asymptomatic diabetics should be screened? And with what test?

Aim of the study:

The aim of this study is to evaluate the benefit of screening for myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients using myocardial perfusion scintigraphy (MPS) coupled with the coronary artery calcium score (CAC score).

Materials and method:

This is a single-center, prospective recruitment, cross-sectional analytical study. Recruitment is carried out from April 2022 to September 2023; it concerned asymptomatic diabetics with high risk (HR) and very high risk (VHR) cardiovascular disease according to the ESC 2019 and SFD/SFC 2020 recommendations. Screening is carried out by ^{99m}Tc -Sestamibi MPS after physical or pharmacological stress, coupled with low dose CT to calculate the CAC score.

Results:

The total population recruited was 210 patients (a group of 105 VHR patients and a second of 105 HR patients), the sex ratio was 1, the average age was 61.49 years. SMI is found in 51 patients (prevalence 24.28%). A very high prevalence of SMI of 40% is found in the VHR group and low of 8.6% in the HR group. The analysis of the different variables found some predictive factors for the presence of SMI, which are: the presence of abnormalities on the resting ECG or cardiac ultrasound, the HbA1c level, dyslipidemia, the rate total cholesterol and HDLc, glomerular filtration rate, proteinuria, CV morbidity and mortality risk score over 10 years (SCORE 2-Diabetes). In the VHR group, the CAC score had no correlation with the SMI ($p=0.205$). On the other hand, for the HR group the CAC score was correlated with the SMI ($p=0.033$) and made it possible to reclassify 87.7% of patients (81% in moderate risk and 6.7% in very high risk) with an excellent negative predictive value of 96%.

Conclusion:

Screening for SMI in diabetics at very high CV risk using MPS is interesting given its high prevalence in these patients. This screening is unnecessary in patients at high CV risk; the CAC score makes it possible to select from this category patients with a high-level score who are likely to present with SMI and who should benefit from screening by MPS.

Keywords:

Diabetes, silent ischemia, myocardial scintigraphy, calcium score.

ملخص

مقدمة:

إن تزايد حالات الإصابة بمرض السكري المرتبط بعوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى يمثل مشكلة صحية عامة حقيقية. في الواقع، يعد مرض السكري عاملاً رئيسياً في الإصابة بالأمراض والوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية. خصوصية مرضى السكر هو تطوير مرض الشريان التاجي الذي غالباً ما يكون صامتاً. يتم حالياً مناقشة فحص نقص تروية عضلة القلب الصامت على نطاق واسع، لا سيما في سياق الإدارة المثلى لعوامل الخطر. لقد ارادت العديد من الجمعيات العلمية عبر مختلف التوصيات الصادرة على مر السنين للإجابة على الأسئلة: أي مرضى السكري الذين لا تظهر عليهم أعراض يجب فحصهم؟ وبأي اختبار؟

الهدف من الدراسة:

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فائدة فحص نقص تروية عضلة القلب لدى مرضى السكري الذين لا تظهر عليهم أعراض باستخدام التصوير الومضي لتروية عضلة القلب إلى جانب قياس نسبة الكالسيوم في شرايين القلب.

المواد وطريقة:

هذه دراسة تحليلية مقطعية في مركز واحد، وتوظيف محتمل. تم إجراء عملية التوظيف في الفترة من أبريل 2022 إلى سبتمبر 2023، وهي تتعلق بمرضى السكر الذين لا تظهر عليهم أعراض والذين يعانون من مخاطر عالية ومخاطر عالية جداً على القلب والأوعية الدموية وفقاً لتوصيات المؤسسة الأوروبية لأمراض القلب في 2019 والمؤسستين الفرنسيتين لأمراض القلب والسكري في 2020. تم إجراء الفحص بواسطة التصوير الومضي مع الإجهاد البدني أو الدوائي إلى جانب الأشعة المقطعية لحساب نسبة الكالسيوم.

النتائج:

كان إجمالي عدد المعينين 210 مريضاً (مجموعة مكونة من 105 مرضى بخطر عالي جداً وثانية من 105 مرضى بخطر عالي)، وكانت نسبة الجنسين متساوية، وكان متوسط العمر 61.49 عاماً. تم العثور على نقص تروية عضلة القلب الصامت في 51 مريضاً (24.28%). تم العثور على معدل انتشار مرتفع جداً لنقص تروية عضلة القلب الصامت بنسبة 40% في مجموعة الخطر العالي جداً ومنخفض بنسبة 8.6% في مجموعة الخطر العالي. تحليل المتغيرات المختلفة وجد بعض العوامل التنبؤية لوجود نقص تروية عضلة القلب الصامت، وهي: وجود تشوهات في تخطيط القلب أثناء الراحة أو الموجات فوق الصوتية للقلب، مستوى HbA1c، دسليبيديا، معدل الكوليسترول الكلي و HDLc، معدل الترشيح الكلوي، نسبة البروتين في البول، سلم قياس خطورة الإصابة بالأمراض والوفيات على مدى 10 سنوات (SCORE 2-Diabetes). في مجموعة الخطر العالي جداً، لم يكن لدرجة الكالسيوم في شرايين القلب أي ارتباط مع نقص تروية عضلة القلب الصامت ($E = 0.205$). من ناحية أخرى، بالنسبة لمجموعة الخطر العالي، ارتبطت درجة الكالسيوم في شرايين القلب مع نقص تروية عضلة القلب الصامت ($E = 0.033$) وجعلت من الممكن إعادة تصنيف 87.7% من المرضى (81% في خطر معتدل و6.7% في خطر عالي جداً) مع القيمة التنبؤية السلبية ممتازة 96%.

خاتمة:

يعد فحص نقص تروية عضلة القلب الصامت لدى مرضى السكر المعرضين لخطر عالي جداً باستخدام التصوير الومضي مفيد نظراً لانتشاره المرتفع لدى هؤلاء المرضى. هذا الفحص غير ضروري في المرضى المعرضين لخطر عالي؛ حيث تتيح درجة الكالسيوم الاختيار من بين هذه الفئة للمرضى الذين لديهم نسبة عالية والذين من المحتمل أن يصابوا بنقص تروية عضلة القلب الصامت والذين يجب أن يستفيدوا من الفحص بواسطة التصوير الومضي.

الكلمات الدالة:

مرض السكري، نقص تروية القلب الصامت، التصوير الومضي، درجة الكالسيوم لشرايين القلب.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.1. Introduction :

Le diabète est une maladie métabolique chronique, caractérisée par des niveaux élevés de glucose dans le sang, qui entraînent, avec le temps, de graves complications cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses.

L'incidence des événements cardiovasculaires (CV) est plus élevée chez les personnes atteintes de diabète que chez celles qui n'en souffrent pas [1–5]. Un grand nombre de personnes atteintes de diabète ne survivent pas à leur premier événement CV et, si elles survivent, leur taux de mortalité ultérieur est plus élevé que pour les personnes non diabétiques [6,7].

Au cours des dernières décennies, le risque d'événements CV a nettement diminué chez les patients diabétiques, mais il reste plus élevé que dans la population générale. Le risque CV associé au diabète est hétérogène. Une approche de stratification du risque doit être envisagée pour chaque patient afin de définir le besoin en investigations complémentaires et les objectifs à atteindre par ajustement thérapeutique[8,9].

La particularité du diabétique est de développer une atteinte coronarienne souvent silencieuse (ischémie myocardique silencieuse IMS et même des infarctus silencieux) en raison de la neuropathie autonome associée [8,10–13].

L'IMS est connue pour être un facteur de mauvais pronostic, prémonitoire d'évènement CV [14]. Les études qui ont suivi les diabétiques ont retrouvé une étroite association entre IMS et évènements cardiovasculaires majeurs (MACE), puisque, après 60 ans, le risque relatif de survenue ultérieure d'un MACE est 3,2 fois plus élevé chez le diabétique ayant une IMS que chez le diabétique sans IMS [15–18]. La méta-analyse faite par Clerc et al[19] comparant les patients ayant bénéficié d'un dépistage aux patients ne l'ayant pas eu retrouve une baisse de 27% d'évènements CV dans le premier groupe, mais sans retentissement sur la mortalité. Pour toutes ces raisons, l'IMS est un véritable problème de santé publique.

1.2. Problématique :

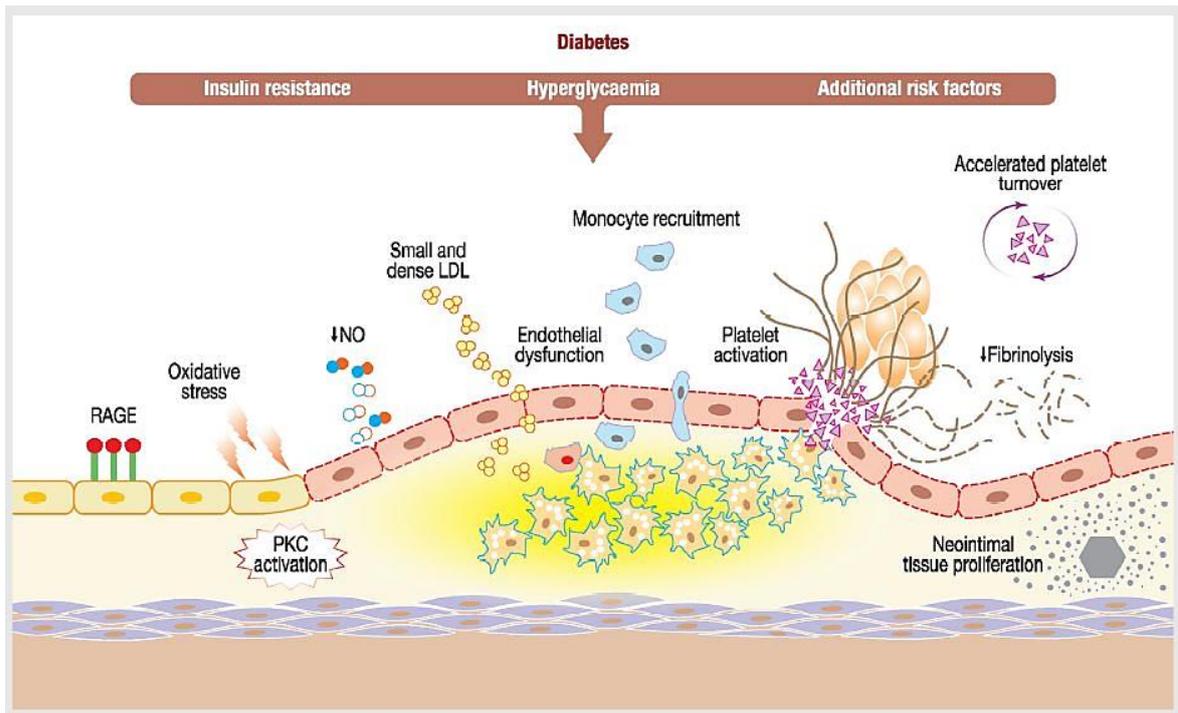
Actuellement le dépistage de l'IMS est largement débattu, particulièrement dans un contexte de prise en charge optimale des facteurs de risque. Plusieurs recommandations de différentes sociétés savantes (*ALFEDIAM 1995* [20], *ANAES 1999* [21], *SFC-ALFEDIAM 2004* [22],

ADA 2007 [23], ACC/AHA 2010 [24], ESC 2013[25], ESC 2019 [26], SFC/SFD 2020 [27], ADA 2021 [28], ESC 2023 [29], ADA 2023 [30]) se sont succédées au fil des années pour répondre à la question : quels diabétiques asymptomatiques doivent être dépistés et avec quel test ? Le rapport coût/bénéfice du dépistage reste un paramètre important dans le choix des stratégies. Les recommandations établies se basent sur des facteurs de risque avec des degrés différents de pertinence pour le choix des patients à dépister (âge et durée du diabète, artériopathie, protéinurie, anomalie ECG de repos...).

Plusieurs outils de dépistage non invasifs ont été proposés pour détecter la maladie coronarienne, et de nouvelles méthodes de dépistage plus performantes sont désormais disponibles[31]. Cependant, leur valeur pronostique, leur rapport coût-bénéfice et les inconvénients potentiels de telles approches doivent être soigneusement évalués.

Le coroscan est de plus en plus proposé comme outil de diagnostic pour les patients suspectés porteurs de coronaropathie en raison de ses bonnes performances et sa facilité d'accès. Dans l'étude *Scottish Computed Tomography of the Heart (SCOT-HEART)*, 4146 patients évalués pour des douleurs thoraciques ont été randomisés entre une stratégie utilisant le coroscan comme test diagnostique vs stratégie diagnostique classique, le suivi des patients a montré une baisse significative du taux d'événements cardiaques majeurs (2,3% vs 3,9%)[32]. Dans l'ensemble, le coroscan peut être envisagé chez les patients symptomatiques, mais nécessite une évaluation plus approfondie chez les patients diabétiques asymptomatiques. De plus, lorsque le score calcique est élevé, son utilisation devient difficile en raison de « l'effet blooming » qui est un artefact lié à la présence de calcification qui altère l'évaluation de la lumière coronaire.

La coronarographie dans les IMS ne retrouve de sténoses significatives que dans 30 à 60 % des cas [18,33]. En effet, l'altération de la réserve coronaire dans l'IMS est expliquée par l'altération de la microcirculation intra myocardique, le trouble de l'hémostase et de la vasomotricité par dysfonction endothéliale (**Figure1**). Ce qui encourage à utiliser des outils diagnostiques plutôt fonctionnels que morphologiques dans ce type de pathologie.



LDL : lipoprotéines de basse densité ; NO : oxyde nitrique ; PKC : protéine kinase C ; RAGE : récepteur de produits finaux de glycation avancée.

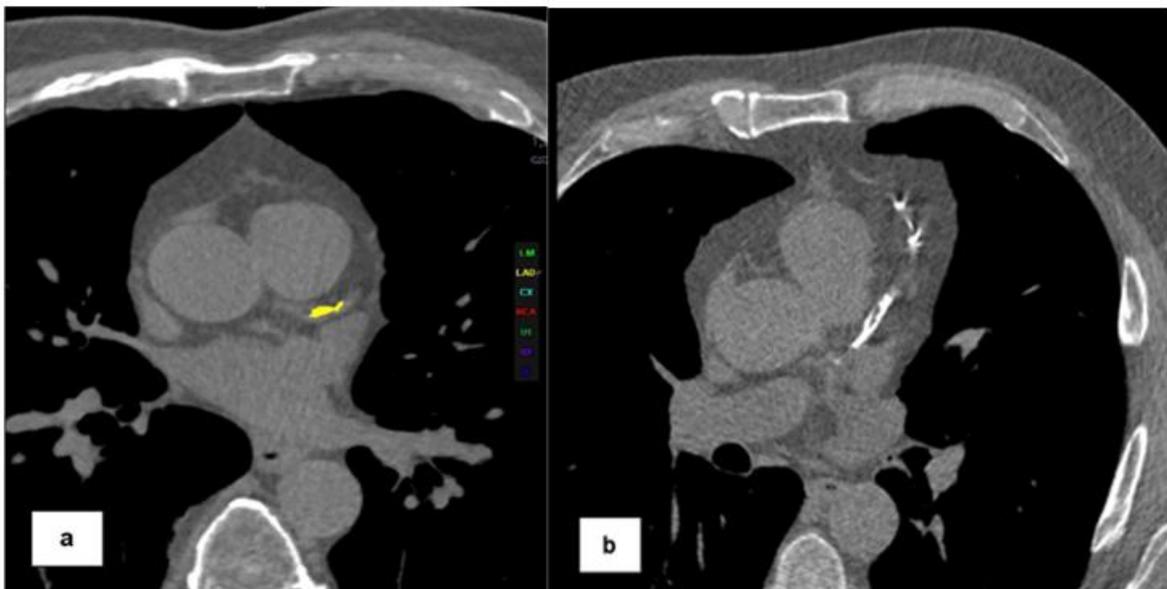
Figure 1: Principaux mécanismes physiopathologiques de l'athérombose chez les patients diabétiques, d'après [27].

L'échographie de stress est une méthode facile, disponible, peu coûteuse et non irradiante pour le diagnostic de maladie coronaire [34]. En cas d'ischémie importante, une anomalie de la cinétique et de l'épaississement de la paroi perfusée par l'artère atteinte est retrouvée après stress physique ou stress pharmacologique par Dobutamine.

L'imagerie par résonance magnétique de stress (IRM de stress) par injection d'adénosine semble être la méthode la plus compétitive par rapport à la tomoscintigraphie de perfusion myocardique pour la détection d'ischémie myocardique (sensibilité 88 %, spécificité 82 %, valeur prédictive positive 90 %, et valeur prédictive négative 79 %) [35]. L'étude de Heydari et al [36] utilisant l'IRM de stress portant sur 173 patients diabétiques avec suspicion d'ischémie myocardique a montré que les patients sans ischémie inducible présentaient un taux annualisé d'événements de 1,4 % vs 8,2 % chez ceux avec ischémie inducible.

Le score calcique (CAC score) estimé à l'aide d'une acquisition tomodynamométrique sans injection de produit de contraste, est un outil rapide et peu irradiant pour quantifier la calcification coronaire et suppose que celle-ci correspond proportionnellement à la

plaque athéromateuse présente (**Figure 2**). Les patients sont classés selon le score d'Agatston: CAC score < 10 Unités Agatston (très faible risque), 10-100 UA (faible risque), 100-400UA (risque modéré) et > 400UA (risque élevé)[37]. L'absence de calcifications coronaires indique un faible taux de mortalité annuel, similaire à celui des individus non diabétiques. A contrario, un CAC score élevé permet d'identifier les patients les plus à risque (un score élevé ne signifie pas forcément la présence d'ischémie). Ces patients pourraient bénéficier d'un dépistage et d'un traitement optimal. Cependant, le seuil du CAC score utilisé pour la décision d'intensification du traitement est mal défini et peut changer en fonction de l'origine ethnique, du sexe et de l'âge [38–40].



(a) : score calcique 95 unités Agatston ; (b) : score calcique 1250 unités Agatston.

Figure 2: Score Calcique, d'après [41].

La tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMP) fait partie de ces outils d'exploration non invasifs, en effet, un grand nombre d'études soutiennent la valeur diagnostique de la TSMP chez les patients diabétiques [42–47], ce qui lui a permis de jouer un rôle central dans le dépistage des IMS. Cette technique d'imagerie repose sur l'évaluation de la captation myocardique d'un radiopharmaceutique (RP) de perfusion. Ce RP est administré au pic de stress obtenu par épreuve d'effort ou, si contre-indication ou non indication à cette dernière, à une vasodilatation pharmacologique par dipyridamole, tout cela en respectant des conditions rigoureuses pour l'acquisition des images.

Chez le diabétique asymptomatique ayant d'autres facteurs de risque CV, une TSMP normale ou subnormale (anomalie de perfusion touchant moins de 10 % de la masse ventriculaire gauche) permet d'affirmer l'absence de coronaropathie relevant d'une revascularisation dans 80 à 85 % des cas d'une part, et la présence d'une bonne valeur prédictive négative, voisine de 95 % pour la survenue de MACE à 2 ans d'autre part [48]. En revanche, une anomalie de perfusion > 10 % du ventricule gauche est associée à une majoration du risque CV par un rapport de 3 à 7 [49] et justifie une attitude thérapeutique plus agressive comme la revascularisation (**Figure 3**).

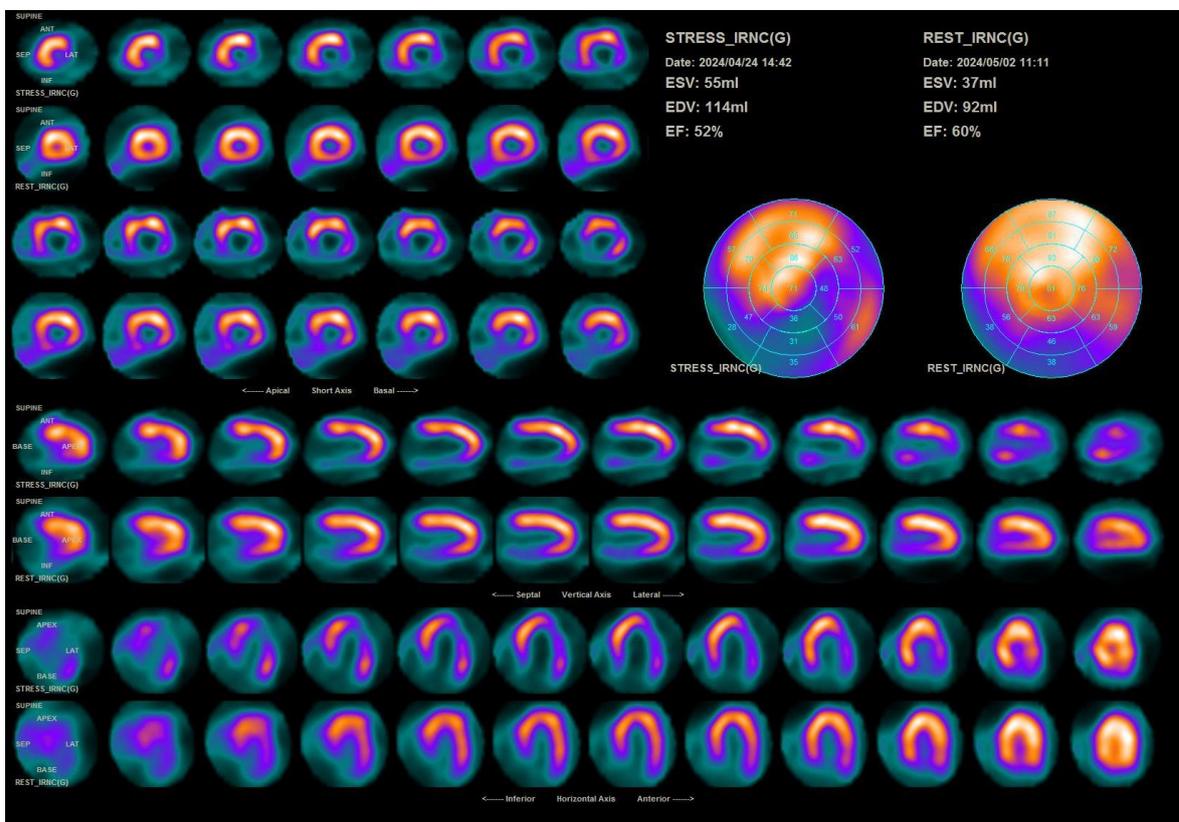


Figure 3: illustration d'une TSMP chez un patient avec une ischémie sur les parois latérale et inférieure.

Certes, le sujet de discordance entre les différentes sociétés savantes a toujours été : la mise en question du bénéfice espéré du dépistage de l'IMS chez les diabétiques, mais on remarque bien que ce bénéfice dépend fortement de l'évaluation du risque CV qui peut être très hétérogène d'une population à une autre (différence socio-économique, ethnique, habitudes alimentaires...)[50].

Cependant, en Afrique, au Maghreb en général et en Algérie particulièrement, nous manquons de données concernant le risque CV chez nos patients diabétiques asymptomatiques dont les caractéristiques et la prise en charge pourraient être différentes de celles des populations européennes et nord-américaines incluses dans les différentes études.

C'est dans cette optique que nous avons proposé cette étude visant à évaluer l'intérêt du dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant la TSMP couplée au score calcique, à travers une étude prospective au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

CHAPITRE II : DONNEES DE LA LITTÉRATURE :

2.1. Diabète :

2.1.1. Définition :

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant du défaut de sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline, ou des deux mécanismes en même temps. L'hyperglycémie chronique est associée à des dommages à long terme de différents organes, notamment : les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux[51].

Le diabète est défini par le risque à long terme de développer une rétinopathie puisque le seuil minimale de la glycémie retenu par les comités d'experts qui permet d'en faire le diagnostic est celui associé à une augmentation significative du risque de rétinopathie (**Tableau 1**).

Tableau 1: Critères diagnostiques du diabète, d'après [52].

Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L). Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8 heures*.

ou

Glycémie à 2 heures ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) pendant l'HGPO. Le test doit être effectué comme décrit par l'OMS, en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75g de glucose dissous dans l'eau*.

ou

HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol)*.

ou

Chez un patient présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie, une glycémie ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L).

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, OMS : Organisation Mondiale de la Santé, HbA1c : hémoglobine glyquée.

*En l'absence d'hyperglycémie franche, le diagnostic nécessite deux résultats de tests anormaux provenant du même échantillon ou de deux échantillons de test distincts.

Bien que les seuils qui définissent le diabète soient clairs et consensuels, ce n'est pas le cas du pré diabète. Par exemple, il faut une glycémie à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/l pour parler

de pré diabète selon l’OMS[53], en revanche les seuils sont plus bas de 5,6 à 6,9 mmol/l d’après l’ADA[52].

Les symptômes de l’hyperglycémie comprennent la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, parfois accompagnée de polyphagie, une vision floue et une susceptibilité à certaines infections[54].

Les conséquences aiguës et potentiellement mortelles d'un diabète non contrôlé sont l’acidocétose et le syndrome hyperosmolaire non cétosique.

Les complications chroniques du diabète comprennent la rétinopathie ; néphropathie conduisant à une insuffisance rénale ; neuropathie périphérique avec risque d'ulcères du pied; neuropathie autonome provoquant des symptômes gastro-intestinaux, génito-urinaires, cardiovasculaires et un dysfonctionnement sexuel.

Les patients diabétiques présentent une incidence accrue de maladies athéroscléreuse cardiovasculaires, artérielles périphériques et cérébro-vasculaires.

L'hypertension et les dyslipidémies sont souvent constatées chez les personnes atteintes de diabète[55].

2.1.2. Classification :

Deux grandes catégories étiopathogénétiques sont décrites [56]. Dans le diabète de type 1, la cause est un déficit absolu de sécrétion d'insuline. Les personnes présentant un risque accru de développer ce type de diabète peuvent souvent être identifiées par des preuves sérologiques d'un processus pathologique auto-immun se produisant dans les îlots pancréatiques et par des marqueurs génétiques. Dans l'autre catégorie, beaucoup plus répandue, le diabète de type 2, la cause est une combinaison de résistance à l'action de l'insuline et d'une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline.

Diabète type 1 : dû à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans, conduisant généralement à une carence absolue en insuline, on distingue deux sous types [57]:

- Diabète à médiation immunitaire : Cette forme de diabète, qui ne concerne que 5 à 10 % des personnes diabétiques, auparavant désignée par les termes diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, résulte d'un phénomène à médiation cellulaire. Les marqueurs de la destruction immunitaire des cellules β comprennent les auto-anticorps des cellules des îlots, les auto-anticorps contre l'insuline, les auto-anticorps anti-GAD (GAD65) et les auto-anticorps anti-tyrosine phosphatases IA-2 et IA-2b. Un ou

plusieurs de ces auto-anticorps sont présents chez 85 à 90 % des individus lorsqu'une hyperglycémie à jeun est initialement détectée.

- **Diabète idiopathique :** certaines formes de diabète de type 1 n'ont pas d'étiologie connue. Certains de ces patients souffrent d'insulinopénie permanente mais ne présentent aucun signe d'auto-immunité. Seule une minorité de patients atteints de diabète de type 1 entre dans cette catégorie qui est fortement héréditaire sans preuves immunologiques d'auto-immunité.

Diabète type 2 : allant d'une prédominance de la résistance à l'insuline avec une faible carence en insuline, à une prédominance du défaut de sécrétion de l'insuline avec faible résistance. Cette forme de diabète, qui représente 90 à 95 % des diabétiques, anciennement appelé diabète non insulino-dépendant, ou diabète de l'adulte, englobe les personnes qui présentent une résistance à l'insuline et qui ont un relatif déficit en insuline. Il existe probablement de nombreuses causes différentes à cette forme de diabète. Bien que les étiologies spécifiques ne soient pas connues, la destruction auto-immune des cellules β n'est pas présente et les patients ne présentent aucune des autres causes de diabète énumérées ci-dessus ou ci-dessous[57]. Le risque de développer cette forme de diabète augmente avec l'âge, l'obésité et le manque d'activité physique. Elle survient plus fréquemment chez les femmes ayant déjà eu un diabète gestationnel et chez les personnes souffrant d'hypertension ou de dyslipidémie, et sa fréquence varie selon les différents sous-groupes ethniques. Il est souvent associé à une forte prédisposition génétique, plus encore que la forme auto-immune du diabète de type 1[58]. Cependant, la génétique de cette forme de diabète est complexe et n'est pas entièrement définie[59].

Diabète gestationnel : est défini comme tout degré d'intolérance au glucose apparaissant ou étant détecté pour la première fois pendant la grossesse, la définition s'applique que l'affection persiste ou non après l'accouchement [56].

Autres types spécifiques de diabète (Tableau 2).

Tableau 2: Autres types spécifiques de diabète, d'après [60]

Type de diabète	Etiologies
Défauts génétiques de la fonction des cellules β	<ul style="list-style-type: none"> - MODY 3 (chromosome 12, HNF-1α) - MODY 1 (chromosome 20, HNF-4α) - MODY 2 (Chromosome 7, glucokinase) - Autres formes très rares de MODY - Diabète néonatal transitoire - Diabète néonatal permanent - ADN mitochondrial
Défauts génétiques dans l'action de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance à l'insuline de type A - Lepréchaunisme - Syndrome de Rabson-Mendenhall - Diabète lipo-atrophique
Maladies du pancréas exocrine	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite - Traumatisme/pancréatectomie - Néoplasie - Mucoviscidose - Hémochromatose - Pancréatopathie fibrocalculeuse
Endocrinopathies	<ul style="list-style-type: none"> - Acromégalie - Le syndrome de Cushing - Glucagonome - Phéochromocytome - Hyperthyroïdie - Somatostatine - Aldostéronome
Induit par un médicament ou un produit chimique	<ul style="list-style-type: none"> - Vacor - Pentamidine - Acide nicotinique - Glucocorticoïdes - Hormone thyroïdienne - Diazoxyde - Agonistes β-adrénergiques - Thiazidiques - Dilantine - γ-Interféron
Infections	<ul style="list-style-type: none"> - Rubéole congénitale - Cytomégalovirus
Formes rares de diabète à médiation immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de l'homme raide - Anticorps anti-récepteurs de l'insuline
Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète	<ul style="list-style-type: none"> - Trisomie 21 - Syndrome de Klinefelter - Syndrome de Turner - Syndrome de Wolfram - Ataxie de Friedreich - Chorée de Huntington - Syndrome de Laurence-Moon-Biedl - Dystrophie myotonique - Porphyrie - Syndrome de Prader-Willi

2.1.3. Épidémiologie :

Selon la fédération internationale du diabète (ATLAS 9^{ème} édition)[61], en 2019 il y aurait eu 463 millions de diabétique dans le monde avec une prévalence de 9,3%, avec des prévisions allant à 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045. Quant au diabète type 1 il touchait en 2019 1,1 million d'enfant. En 2017, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient comptaient 39 millions de patients diabétiques, les projections pour 2045 atteignent 82 millions, soit une augmentation de 110 %[61].

L'enquête STEPwise Algérie publiée en 2018[62], retrouve une prévalence du diabète de 14,4%. Une hyperglycémie modérée est retrouvée chez 8,2% des enquêtés et donc potentiellement diabétiques si des mesures préventives ne sont pas entreprises.

Aujourd'hui, le coût annuel de prise en charge d'un patient diabétique est estimé à 65000 dinars Algériens[63], montant qui est appelé à croître dans le futur, non seulement en raison de l'évolution de la prévalence du diabète, mais également par les nombreuses complications qu'il peut induire.

2.1.4. Physiopathologie de la coronaropathie chez le diabétique :

La coronaropathie chez le diabétique a des spécificités anatomiques, fonctionnelles et biologiques particulières[64,65].

L'atteinte de la macro circulation est caractérisée par la présence de plaques d'athérome dans les artères coronaires épicaardiques, qui sont responsables d'une sténose. La sténose coronaire a un impact progressif sur le flux sanguin coronaire, avec des conséquences fonctionnelles décrites par la « cascade ischémique » (**Figure 4**). Elle évolue de manière progressive, d'abord par des modifications de la perfusion myocardique, puis par un dysfonctionnement myocardique diastolique et systolique, par des modifications de l'électrocardiogramme (ECG), puis, plus tardivement, par un angor.

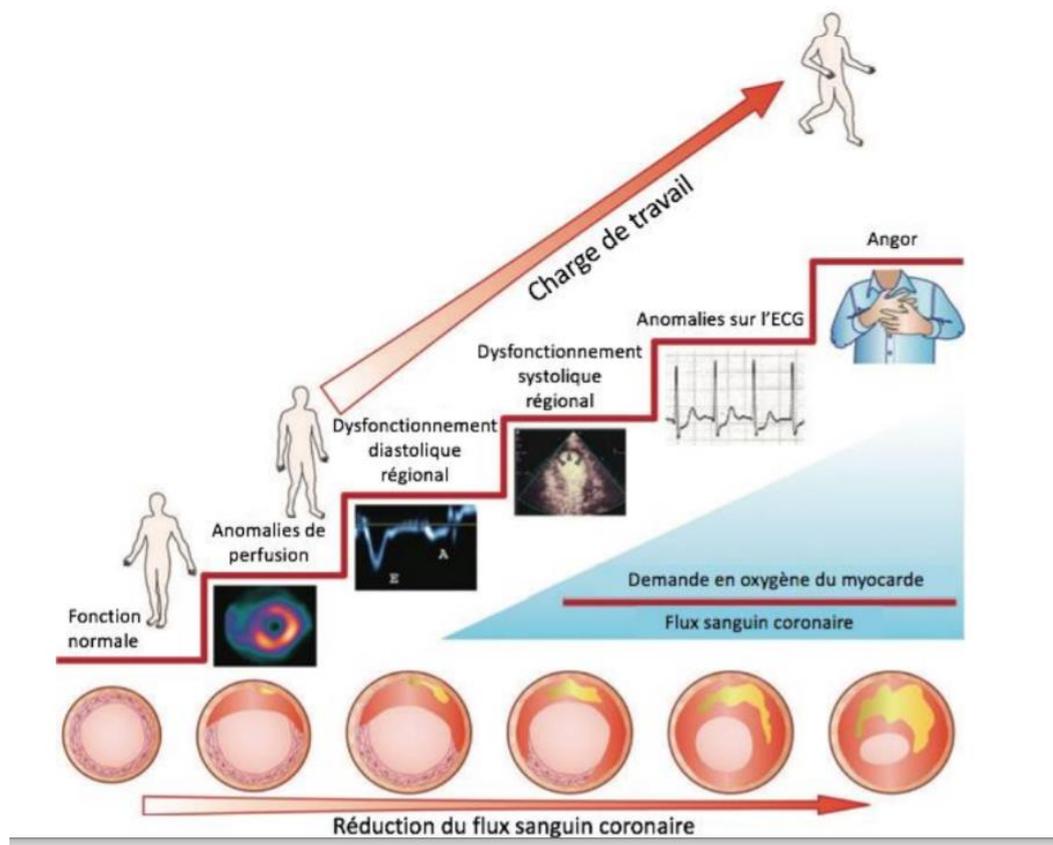


Figure 4: Cascade ischémique, d'après [66].

L'infiltration athéromateuse chez le diabétique est plus diffuse, plus calcifiée. La dysfonction endothéliale qui participe à tous les stades de l'évolution de l'athérosclérose, est aggravée par l'hyperglycémie et l'insulino-résistance. Les troubles de l'hémostase liés à l'hyperagrégabilité plaquettaire et au déséquilibre de la balance fibrino-formation / fibrinolyse, caractéristique du diabète, ainsi que la dysfonction endothéliale rendent compte de l'évolution accélérée du processus athéromateux[67,68].

Chez le diabétique, une athérosclérose pariétale, peu ou pas significative, peut être potentiellement vulnérable en raison de la dysfonction endothéliale et des troubles de l'hémostase. Elle peut ne pas entraîner d'ischémie à un test d'effort et peut également échapper à la coronarographie. La valeur diagnostique de ces examens, qui mettent à jour préférentiellement des sténoses coronaires fixes et serrées n'est donc pas formelle[22,69].

Les troubles de l'hémostase et la dysfonction endothéliale contribuent aussi aux anomalies de la microcirculation qui est responsable d'ischémie en absence d'atteinte des troncs épicardiques.

2.1.5. Dysfonction endothéliale :

La paroi artérielle est constituée de trois tuniques, de l'extérieur vers l'intérieur : l'adventice, la média et l'intima, dont le versant interne est tapissé par l'endothélium.

Longtemps considérée comme une membrane inerte, il a fallu attendre les travaux de Furchgott et Zawadzki en 1980[70] pour découvrir la nature vivante de l'endothélium et son rôle dans la régulation du tonus vasomoteur.

L'endothélium assure plusieurs fonctions [71]:

- La régulation de la vasomotricité, de la pression, de la structure et de la mécanique artérielle ;
- La perméabilité vasculaire ;
- Le contrôle de l'agrégation plaquettaire, de la fibrinolyse et dans l'utilisation des substrats.

La dysfonction endothéliale (DE) est définie comme l'ensemble des modifications subies par l'endothélium en réponse aux facteurs de risques et aux pathologies cardiovasculaires[72].

La DE représente l'étape la plus précoce de la maladie athéromateuse[73] et n'est pas spécifique au diabète, elle est retrouvée dans de nombreuses autres pathologies (athérosclérose, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hyperlipémie...).

Cette DE mérite d'être recherchée chez le diabétique. En effet, son risque cardiovasculaire est accru [74] à un tel point qu'il est considéré comme équivalent au risque des sujets coronariens avérés non diabétiques [75].

Pour ce qui est des mécanismes de survenue de la DE chez les diabétiques, on retrouve :

- **Hyperglycémie et stress oxydatif** : le diabète est marqué par l'augmentation des marqueurs du stress oxydatif associée à la diminution des mécanismes de défense vis-à-vis des radicaux libres[76].
- **La lipoprotéine-associée phospholipase 2** : marqueur de risque de DE chez le diabétique, elle joue un rôle clé dans la dégradation des phospholipides oxydés, pro-inflammatoires et dans la genèse de la lipophosphatidylcholine et d'acides gras oxydés[77].

2.1.6. Troubles de l'hémostase :

Parmi les facteurs intervenant dans le développement de l'ischémie chez le diabétique, on retrouve l'hypercoagulabilité. Les concentrations en inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) sont augmentées au cours du diabète de type 2[78]. Une corrélation a

été trouvée avec l'index pondéral, le taux des LDL et VLDL, les triglycérides et la pro-insuline, mais pas avec l'hyperglycémie [79].

D'autre part, La durée de vie plaquettaire est diminuée, les concentrations plasmatiques des constituants des granules alpha-plaquettaires et facteurs plaquettaires sont augmentées chez le diabétique, tout comme la synthèse de thromboxane B2. Cette hyperréactivité est liée à l'hyperglycémie chronique [80].

2.1.7. Microcirculation coronaire du diabétique :

La fréquente « normalité » de la coronarographie chez le diabétique [18,33] contrastant avec la prévalence marquée de l'atteinte coronaire doit inciter à une réflexion plus élaborée, où l'atteinte de la microcirculation coronaire du diabétique occupe une place fondamentale[81]. En effet, l'histoire naturelle de la maladie coronaire chez le diabétique commence précocement, elle touche aussi bien les artères épicaudiques que la microcirculation myocardique[47].

Le système fonctionnel coronaire est constitué de trois compartiments dont les limites sont mal définies[82] :

- Le compartiment proximal : ce sont les artères coronaires épicaudiques de diamètre compris entre 500µm et 5mm caractérisées par une faible résistance au flux coronaire.
- Le compartiment intermédiaire : ce sont les préartéoles de diamètre compris entre 100 et 500µm, de position extra-myocardique et dotées de parois fines hors de contrôles vasomoteur direct, leur rôle est de maintenir la pression sanguine à l'origine des artéoles.
- Le compartiment distal : ce sont les artéoles intra-myocardique avec un diamètre inférieur à 100µm, leur fonction est d'adapter l'apport sanguin du myocarde aux besoins d'oxygène.

L'adaptation entre besoin en métabolique du myocarde et débit sanguin est assurée au niveau moléculaire par l'adénosine, substance vasodilatatrice produite par les cellules myocardiques et véritable messenger entre les produits sécrétés par l'endothélium et les cellules musculaires lisses. En conséquence, la microcirculation coronaire contribue non seulement à l'alimentation des myocytes en nutriments et oxygène mais joue un rôle majeur dans la régulation du débit sanguin coronaire, puisqu'on a pu estimer que 70 à 90% des résistances coronaires s'exercent au niveau microcirculatoire[83].

Chez le diabétique, on note une inadaptation du débit coronaire à la demande métabolique, qui est due à une dysfonction de la vasodilatation métabolique de la microcirculation coronaire[84,85] cette dysfonction est due à une accumulation des produits de glycation terminaux (AGE) qui se voit chez les diabétiques et les sujets pré-diabétiques[86].

Il existe aussi des altérations structurelles locales qui consistent en un épaississement des parois avec élévation du rapport média/lumière pouvant aboutir à l'occlusion des artérioles puis à une raréfaction artériolo-capillaire[83].

2.2. L'ischémie myocardique silencieuse :

Dans les chapitres précédents nous avons vu les principales conséquences des désordres métaboliques chez le diabétique d'ordre vasculaire, à savoir la dysfonction endothéliale et l'altération de la microcirculation. Cette atteinte vasculaire au niveau coronaire se manifeste de façon atypique chez le diabétique par l'IMS.

2.2.1. Définition :

La première description originale de l'ischémie myocardique est attribuée à Heberden en 1772 [87], où il était question de « désordre de la poitrine ». Par la suite, l'association angine de poitrine et obstruction coronaire s'est naturellement imposée faisant de la douleur la référence pour la mesure du pronostic et l'évaluation du traitement.

La remise en cause de ce principe eut pour origine le constat de survenue d'insuffisance coronarienne asymptomatique chez de jeunes soldats lors de la guerre de Corée avec des modifications électriques de type ischémique [88]. Les épreuves de stimulation cardiaque, telles que le « Master two-step test » dans les années 1950, puis l'épreuve d'effort, ont permis l'identification clinique de tels patients[89].

La première définition de l'IMS remonte à 1974, faite par Gettes [90]: « présence sur l'électrocardiogramme de modifications typiquement ischémiques mais non accompagnées de douleurs angineuses ou des variables cliniques qui sont habituellement concomitantes à ce type de trouble ».

L'IMS a eu par la suite une définition plus large, notamment avec les trois types de Cohn décrits en 1986 [91] et dont la classification est toujours d'actualité :

- Type 1 : IMS chez un patient totalement asymptomatique sans antécédents d'infarctus ou d'angine de poitrine.

- Type 2 : IMS chez un patient asymptomatique après un infarctus du myocarde.
- Type 3 : IMS chez un patient avec des douleurs thoraciques en alternance avec des épisodes silencieux.

2.2.2. Prévalence :

La prévalence de l'IMS chez les diabétiques varie selon les données de la littérature de 12 à 30% [92]. Cette variation dépend, principalement, de la sélection des patients et des tests de dépistage.

L'étude DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) [93] faite sur 1123 diabétiques de type 2 asymptomatiques avec évaluation par épreuve d'effort et tomoscintigraphie myocardique, retrouve une positivité des épreuves d'effort à 22% et une scintigraphie positive à 15,9%.

Dans l'étude de Inoguchi et al [94], le dépistage s'est porté sur les diabétiques type 2 de plus de 60 ans, ils ont retrouvé une prévalence plus élevée à 26,3%.

La prévalence de l'IMS chez les diabétique de type 1 et 2 retrouvé par Koistinen [95] était de 29% vs 5% chez les sujets non diabétiques.

Pour Langer et al [96] la prévalence retrouvée chez les hommes diabétique est de 17%, ce pourcentage augmente à 38% en cas de dysfonctionnement du système nerveux autonome, d'où leurs conclusion d'une probable corrélation.

Pour l'étude MiSAD (*Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes*)[97] la sélection des patients comportait des diabétiques type 2 à risque intermédiaire (indemnes de toute artériopathie, rétinopathie, néphropathie...), le dépistage par tomoscintigraphie myocardique de 925 patients a retrouvé 6,4% d'IMS.

Janand et al[98], quant-à-eux, ont dépisté les patients diabétiques type 1 et 2 asymptomatiques avec un haut risque, la prévalence était de 15,7% de façon globale et 20 ,9% pour les hommes, une corrélation avec l'artériopathie périphérique et la rétinopathie a été observée.

2.2.3. Physiopathologie :

La voie de transmission des douleurs cardiaques se fait par les fibres sympathiques afférentes cardiaques. La connexion entre les différentes structures nerveuses cardiaques se fait entre

la riche innervation sensitive sympathique du cœur, les fibres afférentes suscitées, les 5 ganglions sympathiques et les 5 racines dorsales médullaires postérieures (situées au niveau de la région thoracique supérieure). Les influx ainsi acheminés convergent, avec ceux provenant des autres structures somatiques, vers les mêmes neurones médullaires ascendants expliquant l'irradiation de la douleur angineuse dite « typique » au niveau du thorax, au bras, au dos...[99] (**Figure 5**).

Pour l'irradiation maxillaire et au cou, elle est mise sur le compte des fibres vagues.

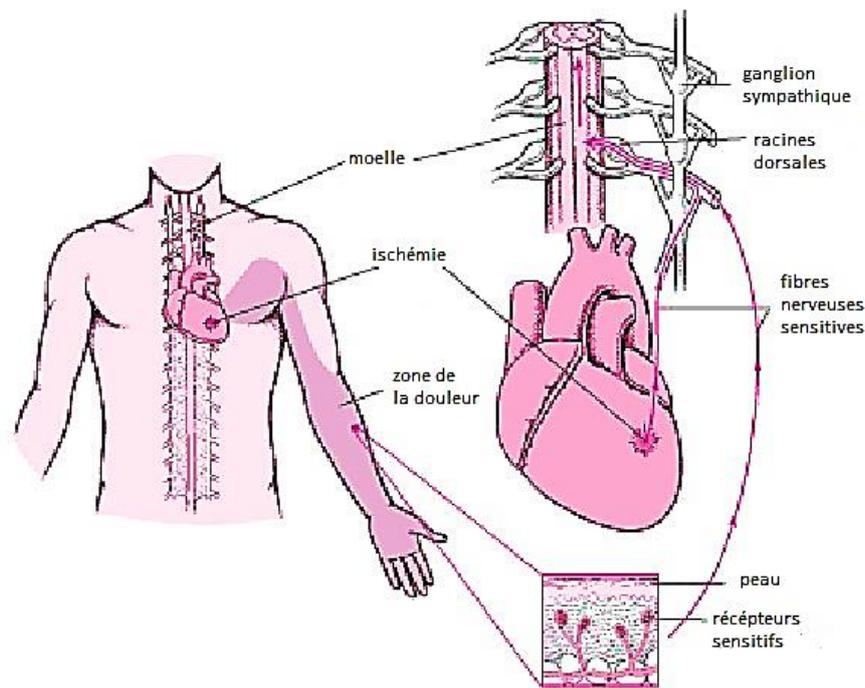


Figure 5: Mécanisme de la douleur cardiaque, d'après [100]

Concernant maintenant l'IMS, pour ce qui est de l'absence de symptômes, la neuropathie autonome du diabétique est l'explication la plus logique, cette hypothèse a suscité de nombreux travaux dont les résultats restent plus ou moins controversés. Par exemple, pour Airaksinen [101], il n'existe aucun argument convaincant quant au rôle majeur joué par la neuropathie autonome dans l'absence de douleur.

D'autres auteurs ont soulevé l'hypothèse selon laquelle l'expression des récepteurs leucocytaires des benzodiazépines différerait selon l'existence d'angor ou non [102], selon eux les patients avec IMS auraient un profil de production de cytokines de type anti-inflammatoire [103].

L'origine du caractère silencieux de l'ischémie est polyfactorielle, avec une intervention prépondérante de la neuropathie autonome[104].

2.3. Stratification du risque cardio-vasculaire :

La stratification du risque CV a un triple intérêt :

- Décider d'entreprendre ou pas le dépistage de l'IMS, qui devrait être réservé uniquement aux patients à très haut risque.
- Déterminer les objectifs thérapeutiques notamment les objectifs tensionnels et lipidiques.
- Privilégier chez les patients à haut et très haut risque les médicaments hypoglycémiants qui ont démontré un bénéfice dans la réduction du risque CV (comme les agonistes du récepteur du *glucagon like peptide-1* GLP1 et les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose iSGLT2).

2.3.1. Stratification du risque CV de façon générale :

Selon les recommandations 2019 de l'ESC [105] l'estimation de la probabilité de coronaropathie est la première étape dans le diagnostic de maladie coronaire, avant l'indication d'un test d'ischémie. Un modèle simple, validé dans la littérature, proposé par Diamond et Forrester [106] permet en prenant en compte l'âge du patient, son sexe et le caractère de la douleur, d'estimer cette probabilité.

La douleur angineuse typique est définie par 3 critères :

- 1) La présence d'une douleur thoracique évocatrice d'une douleur angineuse ;
- 2) Déclenchée par l'effort ou le stress émotionnel ;
- 3) Calmée rapidement à l'arrêt de l'effort ou après prise d'un dérivé nitré habituellement par voie sublinguale.

La douleur angineuse est qualifiée d'atypique lorsque seuls 2 critères sont présents, le critère manquant le plus souvent est la douleur thoracique déclenchée par l'effort. En présence d'un seul critère, la douleur est qualifiée de non angineuse.

Cependant, les études de cohortes publiées après 2015 montrent que la prévalence de la maladie coronaire est beaucoup plus faible que dans les études prises en compte initialement [32,107–112], c'est pourquoi l'ESC recommande en 2019 l'utilisation d'un nouveau tableau de calcul des probabilités prétest de coronaropathies (Diamond et Forestier modifié)

(Tableau 3). Ce tableau intègre également les patients présentant une dyspnée isolée ou comme symptôme prédominant.

Tableau 3: Probabilité prétest de coronaropathie, ESC 2019 (Diamond et Forestier modifié), d'après [105].

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea ^a	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

©ESC 2019

CAD = coronary artery disease; PTP = pre-test probability.

^aIn addition to the classic Diamond and Forrester classes,⁵⁹ patients with dyspnoea only or dyspnoea as the primary symptom are included. The regions shaded dark green denote the groups in which non-invasive testing is most beneficial (PTP >15%). The regions shaded light green denote the groups with PTPs of CAD between 5–15%, in which testing for diagnosis may be considered after assessing the overall clinical likelihood based on the modifiers of PTPs presented in Figure 3.

Cette évaluation de la probabilité prétest de coronaropathie permet d'optimiser la stratégie diagnostique en limitant le recours aux tests d'imagerie non invasifs aux patients ayant une probabilité de maladie coronaire suffisante >15 %.

Pour les patients dont la probabilité de maladie coronaire est située entre 5 et 15 %, les tests diagnostiques non invasifs sont à considérer après avoir évalué la probabilité clinique globale, en se basant sur la présence d'éléments cliniques (facteurs de risque) qui augmentent la probabilité prétest de coronaropathie.

Chez les patients ayant une probabilité de maladie coronaire ≤ 5 %, aucun test d'imagerie n'est nécessaire en dehors de l'échocardiographie de repos, qui permet de rechercher un éventuel diagnostic différentiel.

La stratification clinique du risque cardiovasculaire, qui est la probabilité de survenue d'un événement majeur (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral... etc.), sur une période donnée [113] chez une personne sans symptôme, est basée sur la présence de certains facteurs de risque CV (FDRCV). L'âge, le sexe, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité, ou encore l'hérédité coronarienne, constituent les principaux FDRCV. Ils peuvent s'associer à des facteurs comportementaux comme la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, la prise d'alcool ou le stress.

Dans les recommandations de 2016 sur la prévention des maladies CV, l'ESC recommande d'évaluer le risque CV en prévention primaire à l'aide des tables SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) [114] qui évalue le risque de mortalité sur 10 ans en fonction du : sexe, âge, statut tabagique, pression artérielle systolique, taux de cholestérol total, avec des coefficients pondérés.

Ces tables SCORE datant de 2003, avait leurs limites : certaines des cohortes sur lesquelles les résultats étaient basés dataient des années 1970 et 1980 et il est clair qu'entre-temps, la mortalité CV a considérablement évolué. Cette mortalité CV n'est maintenant plus que la partie émergée de l'iceberg que sont les syndromes coronariens. Il est donc préférable d'utiliser un modèle qui inclut la morbidité et la mortalité des maladies CV.

Ce nouveau modèle qui répond à ces exigences « tables SCORE 2 » a récemment été développé et publié [115]. Ces tables sont basées sur des études plus récentes dans lesquelles sont répertoriées la morbidité et la mortalité CV à 10 ans. Étant donné les grandes différences de risque CV entre les pays, quatre tables de risque ont été établies (**Figure 6**). Les recommandations ESC 2021 pour la prévention des maladies CV tiennent compte bien évidemment de cette mise-à-jour [116].

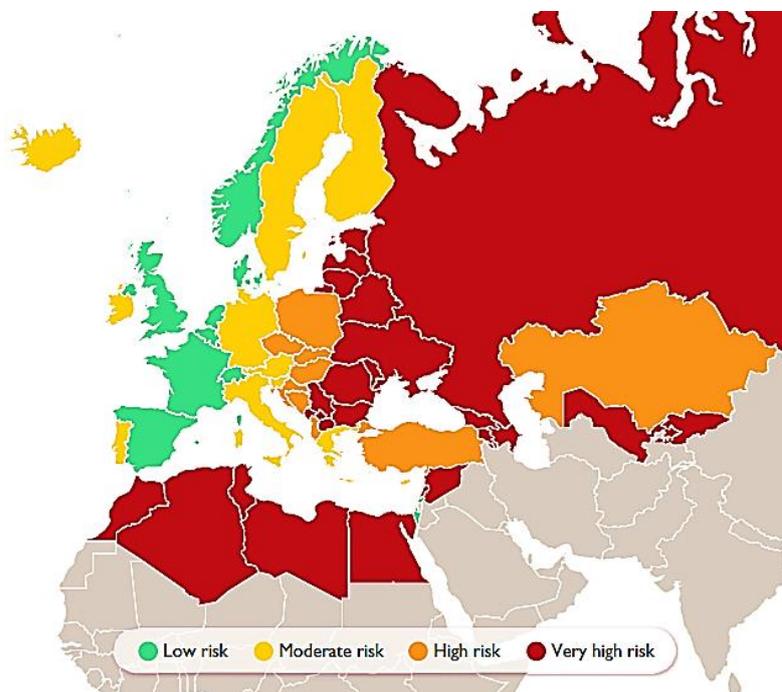


Figure 6: Catégorisation du risque CV selon l'OMS, d'après [116]

Dans la table SCORE 2, la population est subdivisée en trois sous-groupes en fonction du risque CV global : Faible à modérée, haut risque et très haut risque. La table SCORE 2 pour les pays à très haut risque (dont l'Algérie) est représentée dans l'Annexe I.

2.3.2. Stratification du risque CV dans l'IMS :

Bien que la stratification du risque CV chez les patients symptomatiques soit bien codifiée, ce n'est pas le cas des patients asymptomatiques. Toute la problématique repose sur cette stratification, c'est en fonction de ce risque que découle la stratégie diagnostique appropriée pour le dépistage de la maladie coronaire.

Les recommandations de l'association américaine du diabète ADA 2021 puis 2023 [28,30] ont une position assez radicale, en effet, elles réservent le dépistage que pour les diabétiques avec:

- Symptômes cardiaques atypiques (par ex. dyspnée inexplicée, gêne thoracique) ;
- Signes ou symptômes d'une maladie vasculaire associée, notamment bruits carotidiens, AIT, AVC, AOMI ;
- Anomalies de l'ECG.

L'association américaine justifie le non dépistage des patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire par le fait qu'ils ont déjà un traitement médical intensif leur offrant une protection et un bénéfice équivalent à la revascularisation [117,118]. Par conséquent, le dépistage est considéré comme non rentable.

Les recommandations de l'ESC 2019[26], quant à elles, adoptent une stratégie de dépistage basée sur le risque CV. Les patients diabétiques sont classés en plusieurs catégories :

- Très haut risque (risque de décès par événements cardiaque > 10% sur 10 ans) qui concerne :
 - Les diabétiques déjà porteurs de maladies cardiovasculaires ;
 - Les diabétiques avec atteinte d'organes cibles (protéinurie, insuffisance rénale, rétinopathie) ;
 - Les diabétiques avec au moins trois facteurs de risque majeurs (âge, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ;
 - Les diabétiques avec une durée de la maladie >20 ans ;

- Les diabétiques type I de plus de 40 ans d'âge avec un début de maladie précoce (1 à 10 ans d'âge).
- Pour la catégorie haut risque (risque de décès entre 5 à 10% sur 10 ans), elle englobe les diabétiques avec une durée de maladie ≥ 10 et ≤ 20 ans, sans atteinte d'organe cible et avec un facteur de risque majeur.
- Pour la dernière catégorie, risque modéré (<5% de décès sur 10 ans), elle comporte les diabétiques jeunes (diabète type I <35 ans d'âge et diabète type II <50 ans d'âge) avec une durée de leur maladie <10ans et sans facteur de risque majeur (**Tableau 4**).

Tableau 4: Catégories de patients diabétiques selon le risque CV, d'après [26].

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Ces recommandations suggèrent que le dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques doit être réservé aux patients à très haut risque, avec atteinte artérielle périphérique, score calcique élevé, protéinurie ou insuffisance rénale (**Tableau 5**).

Tableau 5: Recommandation ESC 2019 pour l'utilisation de tests de dépistage de la maladie coronaire pour les patients diabétiques asymptomatiques, d'après [26].

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. ^{c 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.

^cSee Table 7.

Dans la mise à jour des recommandations ESC 2023 [29], la stratification du risque chez les patients diabétiques asymptomatiques se fait par SCORE2-Diabetes [119] (la version des tables SCORE2 pour les diabétiques, incluant la mortalité et la morbidité sur une période de 10 ans).

A noter, que les paramètres pris en considération dans le SCORE2-Diabetes, en plus de ceux du SCORE2 (pour rappel : pays, âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total et HDL cholestérol), sont : l'âge lors du diagnostic du diabète, le taux de HbA1c et le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Les patients sont classés en quatre catégories :

- **Très haut risque :**
 - Les diabétiques déjà porteurs de maladie cardiovasculaire ;
 - Les diabétiques avec atteinte d'organes cibles, l'atteinte d'organe cible est définie par l'une des situations suivantes :
 - DFG <45 mL/min/1,73 m², quelle que soit l'albuminurie ;
 - DFG entre 45 à 59 ml/min/1,73 m² avec micro albuminurie (entre 30 à 300 mg/g) ;
 - Protéinurie > 300 mg/g ;

- Présence d'une maladie micro vasculaire dans au moins trois sites différents (par exemple : micro albuminurie, rétinopathie et neuropathie).
- Les diabétiques avec un SCORE2-Diabetes $\geq 20\%$.
- **Haut risque** : elle englobe les diabétiques ne possédant pas l'un des critères du très haut risque avec un SCORE2-Diabetes $\geq 10\%$ et $<20\%$.
- **Risque modéré** : elle englobe les diabétiques ne possédant pas l'un des critères du très haut risque avec un SCORE2-Diabetes $\geq 5\%$ et $<10\%$.
- **Bas risque** : elle englobe les diabétiques ne possédant pas l'un des critères du très haut risque avec un SCORE2-Diabetes $<5\%$ (**Tableau 6**).

Tableau 6: Catégories de risque CV pour les diabétiques ESC 2023, d'après [29].

Very high CV risk	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"> • Clinically established ASCVD or • Severe TOD or • 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> • 10-year CVD risk 10 to $<20\%$ using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> • 10-year CVD risk 5 to $<10\%$ using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> • 10-year CVD risk $<5\%$ using SCORE2-Diabetes

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SCORE2-Diabetes, type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TOD, target-organ damage; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio.

Severe TOD defined as eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria; or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stage A2); or proteinuria (UACR >300 mg/g; stage A3); or presence of microvascular disease in at least three different sites [e.g. microalbuminuria (stage A2) plus retinopathy plus neuropathy].^{43–45}

Quant au dépistage systématique de la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques, l'ESC revient sur sa position précédente et ne préconise plus ce dépistage, en raison de l'absence d'impact de cette stratégie sur la mortalité [120].

La société française de cardiologie, à travers ses recommandations 2020 [27], a une position très proche des recommandations européennes de 2019, ils préconisent une stratégie basée sur la stratification du risque CV.

Les patients diabétiques entre 35 et 75 ans sans classés en plusieurs catégories :

- **Très haut risque** : la présence d'au moins un critère parmi les suivants :
 - Antécédent de maladie CV (y compris la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque) ;
 - LDL cholestérol > 190 mg/dL malgré un traitement hypolipémiant ;
 - Albuminurie >300 mg/24H ou >200 mg/L ;
 - DFG <30 mL/min/1,73m² ;
 - Anomalie ECG ;
 - Anomalie du VG sur l'échographique (cinétique ou hypertrophie) ;
 - Sténose athéromateuse d'une artère périphérique >50%.
- **Haut risque** : absence de critère très haut risque, en présence d'au moins deux critères suivants :
 - Durée du diabète type 2 \geq 10 ans ou diabète type 1 \geq 20 ans ;
 - Maladie coronaire prématurée chez un parent du premier degré (homme < 50ans et femme <60ans) ;
 - Facteur de risque non contrôlé (HbA1c, LDL/non-HDL cholestérol, pression artérielle, tabagisme) ;
 - Albuminurie 30-300 mg/24H ou 20-200mg/L ou DFG 30-60mL/min/1,73m² ;
 - Rétinopathie sévère, neuropathie autonome ou troubles érectiles ;
 - Activité physique basse (ne peut pas monter plus de deux étages).
- **Risque modéré** : absence de critère très haut risque, et possibilité de présence au plus d'un critère haut risque.

Pour les patients à très haut risque, un dépistage par un examen de stress sera réalisé et refait, tous les 3 à 5 ans, si celui-ci est négatif.

Pour les patients à haut risque, l'analyse du score calcique pourra les reclasser en très haut risque si ce score est >400 Unité Agatston, ou si l'âge est <60ans et le score calcique est entre 100 et 400UA. Dans ce cas, un dépistage sera indiqué.

Pour les autres cas de figures, le traitement optimal des facteurs de risque suffit sans avoir recours au dépistage de l'IMS.

Un algorithme décisionnel élaboré par la SFC/SFD illustre clairement cette stratégie diagnostique (**Figure 7**).

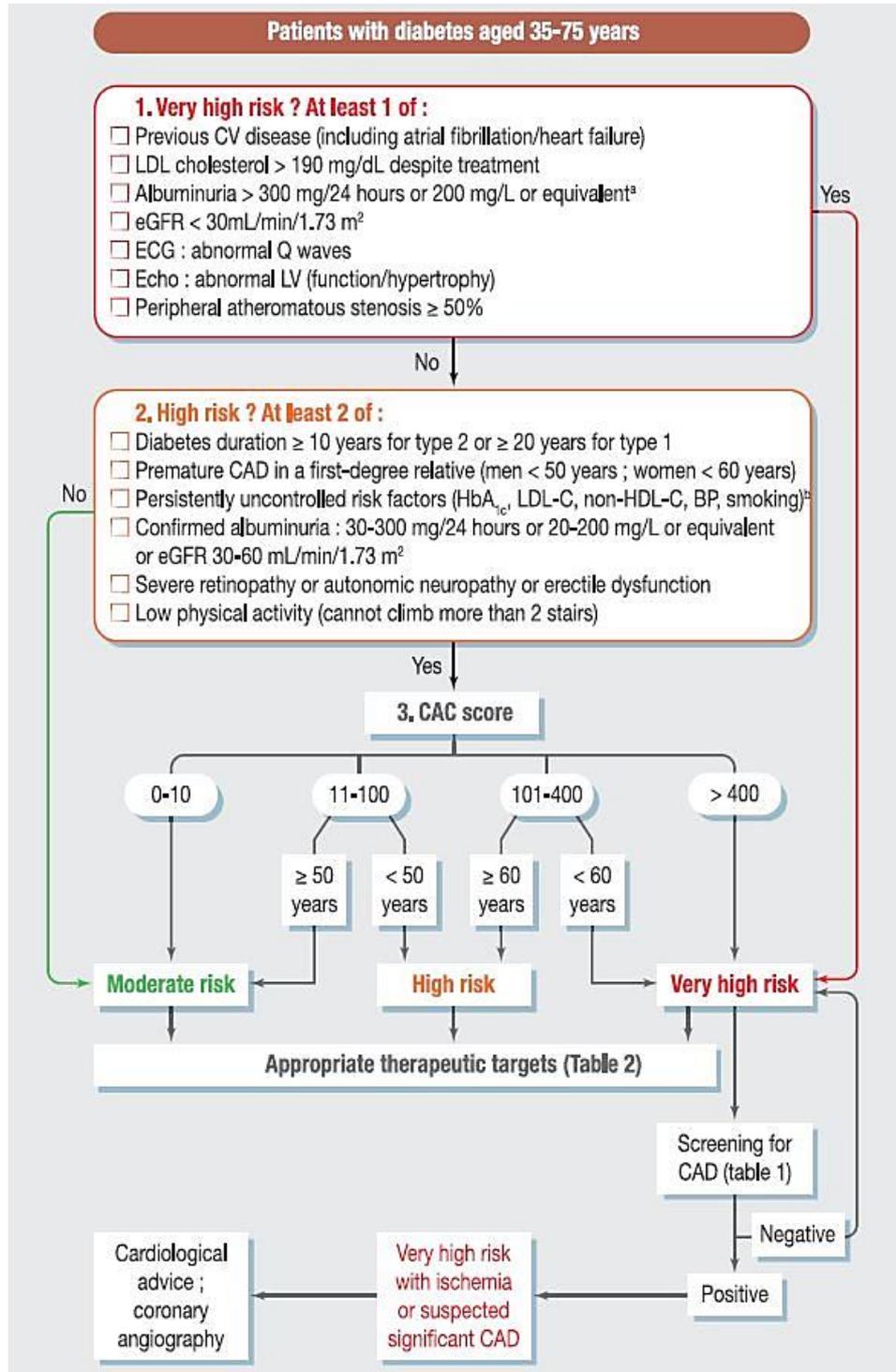


Figure 7: Algorithme de la SFC/SFD 2020 pour la stratification et la gestion du risque de maladie coronarienne chez les patients diabétiques asymptomatiques, d'après [27].

2.4. Moyens de dépistage de l'IMS :

Plusieurs outils de dépistage ont été proposés. Cependant, leur valeur pronostique, leur rapport coût-bénéfice et leurs inconvénients doivent être soigneusement évalués.

2.4.1. Electrocardiogramme de repos (ECG) :

Malgré sa faible valeur prédictive, il demeure un examen indispensable. Selon les recommandations actuelles de toutes les sociétés savantes [22,29,30], chaque diabétique doit avoir au moins un ECG par an.[121]. Il faut garder à l'esprit qu'il ne s'agit pas là d'un test de dépistage d'IMS proprement dit, puisqu'un ECG de repos normal n'élimine en aucun cas une ischémie myocardique, l'ECG aura un intérêt dans la découverte de :

- Anomalie ischémique patente, incitant à approfondir le bilan lésionnel ;
- Anomalies non ischémiques comme un trouble de conduction ou une hypertrophie ventriculaire gauche, qui peuvent être potentiellement évocateurs de troubles perfusionnels.

Dans l'étude FIELD [122], le suivi de 9795 sujets diabétiques a permis grâce à l'ECG (fait à l'inclusion puis 2 et 5 ans après) de dépister les infarctus silencieux dont le taux est arrivé à 2,5% (presque 40% de l'ensemble des infarctus). Ces données confortent l'importance de l'ECG de repos, toutefois l'enjeu est de pouvoir dépister tôt les maladies coronaires pour éviter l'infarctus et ses complications.

2.4.2. Echocardiographie de repos :

Certaines altérations mises en évidence par échocardiographie peuvent être évocatrices de cardiomyopathie ischémique chez le patient diabétique asymptomatique. Dans l'étude de Pham et al [123], une prévalence élevée de 30% d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) chez des patients diabétiques asymptomatiques témoignant d'une cardiomyopathie ischémique. Une hypokinésie peut être observée, elle est synonyme d'une lésion coronaire sévère ou une akinésie en rapport avec un infarctus silencieux.

Certes, l'échocardiographie de repos ne fait pas le diagnostic direct de l'ischémie, mais reste un examen de base pouvant poser l'indication d'un test d'ischémie proprement dit, considérée comme examen de routine chez le diabétique [22,29,30,124]. Il s'agit d'un examen indispensable avant tout test ischémique notamment dans la recherche des éventuelles contre-indications et donc essentiel dans le choix du test de stimulation.

2.4.3. Index de pression systolique et épaisseur intima-media carotidienne :

Il s'agit là des méthodes non invasives d'appréciation du risque CV les plus faciles à réaliser et les moins coûteuses.

L'étude de Mostaza et al [125] ayant porté sur 1070 patients (diabétiques et non diabétiques) âgés de 60 à 80 ans, avec au moins 2 FDRCV, sans artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) cliniquement symptomatique, a conclu que chez les sujets à haut risque CV 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.

Quelques études ont retrouvé une relation entre EIM et les résultats de la TSMP [126] ou de la sévérité de l'atteinte coronaire [127,128].

Actuellement, ces marqueurs de l'athérosclérose subclinique ne sont pas utilisés pour le diagnostic de l'IMS chez les diabétiques, mais plutôt pour classer le patient selon son risque CV [129–134].

2.4.4. Épreuve d'effort :

L'épreuve d'effort (EE) est l'un des premiers tests physiques de stimulation cardiaque utilisé pour le dépistage de l'IMS. Autrefois utilisé pour le dépistage des maladies coronaires, actuellement cet examen n'est plus validé pour ces indications. 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. L'EE négative dans cette étude aurait fait méconnaître une IMS dans 37 % des cas [135].

Pour l'ESC, l'épreuve d'effort présente une sensibilité trop faible pour un examen diagnostique [105]. Son faible coût et sa bonne valeur pronostique représentent ses principaux avantages, en plus de la possibilité d'être couplée à un examen d'imagerie comme la TSMP. Dans ce cas l'épreuve d'effort n'a pas un rôle diagnostique mais plutôt un rôle de stimulation qui est physiologique.

Sa sensibilité est de 45 à 50%, avec une spécificité de 85 à 90% [136–138].

Le protocole et la technique seront détaillés dans la partie pratique comme test de stimulation avant la TSMP.

2.4.5. Score calcique (CAC score) :

Les calcifications coronaires sont étroitement liées à la maladie athéromateuse coronarienne [139]. L'apport de l'imagerie calcique coronarienne dans le pronostic cardiovasculaire est bien établi notamment chez les diabétiques [140,141]. Son utilisation est devenue indispensable dans la prise en charge du diabétique notamment après la publication de l'étude VADT [142] qui suggère qu'une thérapeutique hypoglycémiante plus intensive est justifiée chez les diabétiques ayant un CAC score élevé.

Ces calcifications sont diagnostiquées et quantifiées par scanner hélicoïdal multicoupes sans injection de produit de contraste, avec des coupes fines qui peuvent arriver à 1 mm d'épaisseur et une durée d'acquisition brève (1 à 2min). Une synchronisation des images rétrospective permet la reconstruction des images en télédiastole, ce qui permet une meilleure résolution spatiale. Toute zone avec une surface de plus de 1 mm² et dont la densité dépasse les 130 Unité Hounsfield est considérée comme de nature calcique et est comptabilisée par un logiciel spécifique.

La mesure du score calcique proposée par Agatston [143], permet de déterminer un niveau de risque avec une classification en 4 sous-groupes (classification de Rumberger [144]), à savoir : CAC score ≤ 10 Unité Agatston (UA), CAC score entre 11 et 100 UA, CAC score entre 101 et 400UA et CAC score > 400 UA (**Figure 8**) :

- Pour le premier groupe (CAC score ≤ 10) l'existence de plaque d'athérome, incluant les plaques instables est très peu probable.
- Pour le deuxième groupe (CAC score entre 11 et 100) traduit l'absence probable de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs au cours des 2 à 5 années suivantes.
- Pour les deux derniers groupes (CAC score entre 101 et 400 et > 400) la survenue d'évènements cardiovasculaires au cours des 2 à 5 années qui suivent est marquée mais avec une augmentation non linéaire.

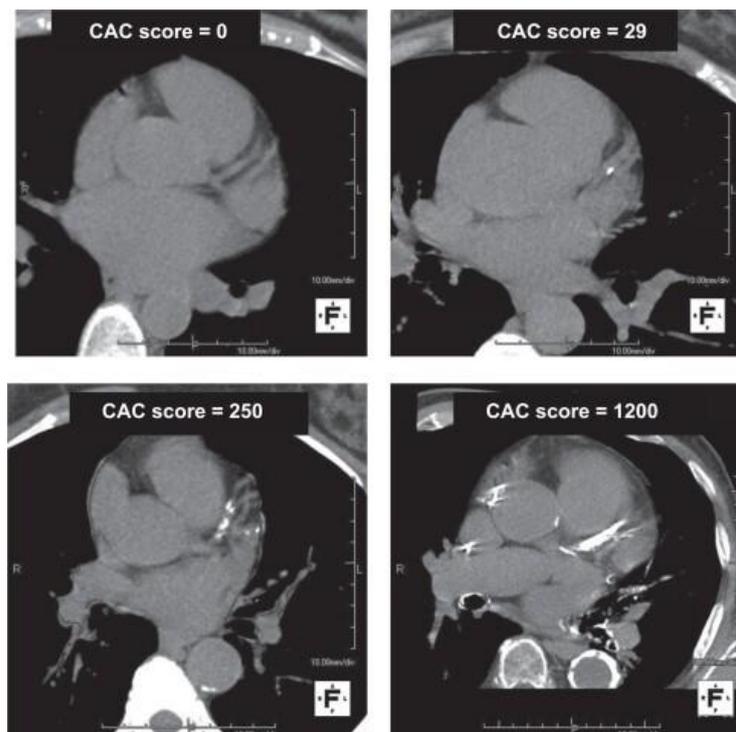


Figure 8: Illustration du CAC score et des 4 sous-groupes de Rumberger, d'après[145].

Chez le diabétique, le pronostic en termes de mortalité globale est similaire entre les patients diabétiques sans calcifications coronaires et les non diabétiques sans calcifications coronaires, soulignant la valeur pronostique de celle-ci [140].

L'étude PREDICT [146] menée sur 589 diabétiques type 2 sans antécédents CV et suivis sur 4 ans, confirme que le CAC score est un facteur prédictif fort et indépendant du risque d'évènement CV et son dédoublement est associé à une majoration du risque de 32%.

Dans l'étude de Malik et al [147] qui a inclus 6751 sujets sans maladie coronaire connue, dont 881 diabétiques et 1738 avec syndrome métabolique, avec un suivi moyen de 11,1années. Le CAC score était indépendamment associé aux évènements CV dans les analyses multivariées chez les diabétiques et en cas de syndrome métabolique.

Il faut en revanche rappeler qu'il n'existe pas de relation entre la calcification coronaire et le caractère instable des plaques qui est le facteur prépondérant dans les STEMI, puisqu'une plaque calcifiée est une plaque plus ancienne et plus stable[148]. Il est utile aussi de rappeler qu'on ne peut pas localiser les lésions sténosantes, cet examen permet de quantifier la charge globale des calcifications coronaires et donc d'avoir une idée sur l'état des coronaires mais

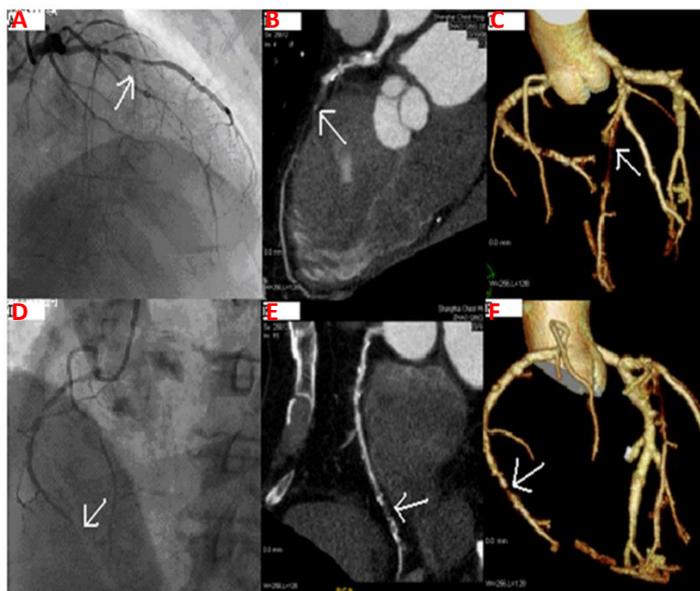
il n'y a pas de corrélation entre le siège des calcifications et la localisation des sténoses [149,150].

Les avantages de cet examen sont : la disponibilité, rapidité, peu irradiant (1 mSv), ne nécessitant ni jeûne, ni arrêt du traitement, ni injection de produit de contraste [151,152]. Cependant, le principal problème dans le CAC score est les seuils qui restent mal définis notamment pour intensifier le traitement médical sachant qu'ils changent en fonction des origines ethniques, du sexe et de l'âge [38].

Au final, il s'agit d'un excellent examen doté d'une valeur prédictive négative fiable, particulièrement utile chez les patients diabétiques asymptomatiques [153,154] qui permet d'écarter le diagnostic d'IMS chez les patients qui ne sont pas à très haut risque CV et avec un CAC score nul. Toutefois un CAC score faible mais pas nul ne permet pas d'écarter le diagnostic d'IMS [155] et d'autres tests de dépistage seront nécessaires.

2.4.6. Angiographie coronaire par scanner multi coupes (Coroscan) :

Il s'agit d'un examen non invasif, permettant la visualisation des éventuelles sténoses des artères coronaires après injection de produit de contraste (**Figure 9**). Sa disponibilité et ses performances diagnostiques en font de lui un excellent outil de dépistage de plus en plus utilisé [156–158].



A, D : Coronarographie.

B, E : Coroscan.

C, F : Reconstruction tridimensionnelle.

Les flèches représentent une sténose de l'interventriculaire antérieure et de la coronaire droite.

Figure 9: Corrélation entre Coroscan et coronarographie, d'après [159].

Sa sensibilité est de 95 à 99%, avec une spécificité de 64 à 83% [160–162].

Dans l'étude SCOT-HEART [32], le Coroscan a été utilisé comme test diagnostique avec comme résultat une baisse significative du taux d'évènements cardiaques majeurs lors du suivi. Cette étude qui a validé l'utilisation du Coroscan a été faite sur les patients symptomatiques. Une évaluation plus approfondie chez les patients diabétiques asymptomatiques doit être faite. Particulièrement, quand on sait que le Coroscan est difficile à interpréter lorsqu'il y a beaucoup de calcifications coronaires en raison de l'effet *blooming* (artefacts au scanner provoqués par les calcifications qui rendent l'appréciation de la sténose coronaire difficile) [163,164], ce qui est le cas de la majorité des patients diabétiques à haut risque CV.

L'étude FACTOR-64 [165] qui a eu pour but de comparer une stratégie de prise en charge basée sur le dépistage d'IMS chez les diabétiques type 1 et 2 en utilisant le Coroscan, 452 patients ont bénéficié d'une exploration par Coroscan qui est revenue en faveur d'une lésion sévère sur 11% des patients et lésion modérée sur 12% des patients, mais aucun avantage n'a été retrouvé par le dépistage lors du suivi. Avec un taux d'évènement CV sur 4 ans de 6,2% Vs 7,6%.

2.4.7. Coronarographie :

La coronarographie, bien qu'elle soit la référence dans le diagnostic de sténose, son utilisation pour rechercher une IMS est controversée. En effet, l'idéal est d'utiliser un test qui est fonctionnel et non morphologique pour l'évaluation des ischémies[166].

La sténose significative n'est retrouvée dans les IMS que dans 30 à 60% des cas [18,33], le reste des ischémies sont dues à l'altération de la microcirculation, troubles de l'hémostase et troubles de la vasomotricité par dysfonction endothéliale.

L'apport pronostique de la coronarographie dans les IMS, par contre, est indiscutable. Puisque la gravité de l'IMS est directement corrélée à son association avec une sténose significative.

L'identification des marqueurs de risque de présence d'une sténose coronaires chez les patients avec IMS est difficile. En effet, les données dans ce sens sont limitées, peu d'études ont poussé l'exploration des IMS à la coronarographie, par exemple dans l'étude DIAD [93] uniquement 25 patients ont bénéficié d'une coronarographie jugée nécessaire sur un totale de 63 patients diagnostiqués scintigraphiquement présentant une IMS. Mais les principaux

marqueurs de sténose, qui semblent les plus pertinents, sont : un taux élevé de triglycérides, le tabagisme actif et la présence d'une rétinopathie sévère [167].

Actuellement, l'association de la coronarographie avec la FFR (*fractional flow reserve*) constitue une avancée considérable. Elle est définie par le rapport de pression proximale et distale de part et d'autre d'une sténose après une épreuve d'hyperhémie (injection de vasodilatateur). L'association d'un examen diagnostique morphologique à un test fonctionnel avec une possibilité de revascularisation sur le même geste est la procédure idéale [168]. Les études FAME 1 et 2 (*The Fractional Flow Reserve Vs Angiography For Multivessel Evaluation*) [169–171], qui se sont basées sur la FFR, ont contribué à la large utilisation de celle-ci pour avoir une preuve hémodynamique d'ischémie en présence de lésions retrouvées à la coronarographie.

Malheureusement la FFR est peu disponible en Algérie, en plus du caractère invasif de la coronarographie qui sont des inconvénients de taille qui la rendent inutilisable comme examen de dépistage.

2.4.8. Echographie de stress :

Il s'agit d'une exploration qui couple les données de l'échocardiographie trans-thoracique et d'un stress myocardique obtenu par perfusion d'un agent inotrope positif, à savoir la Dobutamine, permettant ainsi l'exploration de la cinétique.

Son principe réside dans la mise en évidence des anomalies de la fonction systolique rencontrées en cas d'anomalie hémodynamique au cours de l'IMS.

Cet examen a l'avantage d'être non invasif, non irradiant et accessible. Ses principales limites sont l'échogénicité variable d'un patient à un autre ainsi que sa courbe d'apprentissage. En effet il est nécessaire d'avoir un cardiologue expérimenté maîtrisant l'échographie de stress pour avoir des résultats fiables.

Les effets secondaires majeurs à la Dobutamine sont rares, essentiellement ce sont les arythmies, le syndrome coronarien aigu et l'asystolie. Généralement le stress physique est mieux toléré que la Dobutamine avec respectivement des taux d'événements majeurs de 0.15% Vs 1, 79% [34].

Ses contre-indications sont [172]:

- Sténose du tronc commun >50%.

- Arythmies ventriculaires.
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire
- Hypokaliémie marquée.
- Cardiomyopathie hypertrophique avec obstruction dynamique.
- Contre-indication à l'usage de l'atropine.

Ses performances diagnostiques sont satisfaisantes avec une sensibilité de 79 à 83% et spécificité de 82 à 86% [173].

2.4.9. Imagerie par résonance magnétique de stress :

L'IRM de stress par injection d'adénosine semble être l'une des méthodes les plus robustes pour la détection de l'ischémie myocardique.

Sa sensibilité est de 67 à 94 % avec une spécificité de 61 à 85% [174–176].

Son principe réside dans la réalisation d'un ciné-IRM avec un stress pharmacologique par Adénosine, permettant une étude anatomique et fonctionnelle cardiaque, qui est la référence pour la détermination des volumes, de la masse et de la fonction ventriculaire[177].

La recherche de l'ischémie myocardique chez les diabétiques en utilisant l'IRM de stress a bien été étudiée, avec de bons résultats diagnostiques et pronostiques, notamment un taux d'évènements majeurs à 1 an multiplié par 6 en cas d'ischémie [36].

2.4.10. Tomographie par émission de positons :

La TEP connaît une exploitation grandissante dans le domaine du diagnostic de la coronaropathie. Elle permet l'évaluation de la perfusion myocardique de manière semi-quantitative par l'étude de la distribution du traceur au stress et au repos, mais également de manière quantitative par l'estimation du débit sanguin myocardique en mL/min par gramme au stress, au repos et de la réserve de flux myocardique.

Les principaux radiopharmaceutiques émetteurs de positons employés sont l'ammoniac marqué à l'azote-13 (^{13}N - ammoniac) et le rubidium-82 (^{82}Rb). L'étude de la perfusion au stress peut être réalisée au décours d'une épreuve de stress physique ou pharmacologique avec l' ^{13}N -ammoniac qui a une demi-vie de 10 min. En revanche, la demi-vie courte du ^{82}Rb de 78 secondes nécessite le recours à une épreuve de stress uniquement pharmacologique, directement sous caméra.

Les différentes études ont montré que la TEP présentait une sensibilité, une spécificité et une précision diagnostique, respectivement, de 90 %, 89 % et 90 % pour le diagnostic des lésions artérielles coronaires épicaudiques en utilisant le ^{82}Rb ou l' ^{13}N -ammoniac[178].

L'estimation du débit sanguin myocardique fait par TEP permet le diagnostic des ischémies équilibrées ainsi que les altérations de la microcirculation chez les patients diabétiques sans lésions coronaires épicaudiques angiographiquement significatives[179,180].

2.4.11. Tomoscintigraphie myocardique de perfusion :

Actuellement, la TSMP est l'examen le plus utilisé dans le diagnostic de l'IMS chez les diabétiques [42,43].

Son principe et sa technique seront développés dans le chapitre suivant qui leur sera dédié.

Ses avantages sont : sa disponibilité et son caractère non invasif en regard de performances fiables. Il faut souligner aussi un avantage majeur : la possibilité d'être couplée facilement avec un stress qui est physiologique (l'épreuve d'effort). Son inconvénient est l'irradiation, mais avec une dosimétrie faible.

Pour la TSMP couplés à l'EE, la sensibilité est de 73 à 92% avec une spécificité de 63 à 87% [173,176,181,182]. Pour la TSMP avec stress pharmacologique, la sensibilité est de 90 à 91% avec une spécificité de 75 à 84% [173,182].

2.5. Aspect technique de la TSMP :

La Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) ou *Single photon emission computed tomography* (SPECT) faite par Gamma caméra est une acquisition centrée sur le cœur, qui va permettre d'étudier de façon tridimensionnelle la répartition d'un radiopharmaceutique de la perfusion myocardique. Cet examen comporte deux volets : le premier permettant d'analyser la perfusion du myocarde et le second d'étudier la fonction du myocarde par le Gated-SPECT. Ce dernier consiste à réaliser un examen synchronisé à l'ECG, permettant ainsi d'apprécier la contraction myocardique par l'analyse du mouvement et de l'épaississement des parois. L'ensemble de ces acquisitions peut, selon les indications, être réalisé en post stress (épreuve d'effort ou stress pharmacologique) ou au repos [183].

2.5.1. Principe de fonctionnement d'une Gamma Caméra :

Le principe général de l'imagerie en médecine nucléaire est l'administration d'une faible activité d'un élément radioactif (qu'il soit pur ou lié à une molécule vectrice spécifique à

l'organe étudié) dont les rayonnements seront détectés par une Gamma caméra à l'aide de détecteurs dédiés, c'est le principe de l'imagerie d'émission en opposition à l'imagerie de transmission où le patient n'émet pas de rayonnement mais les transmet [184].

La transformation du rayon gamma en signal électrique quantifiable se fait au niveau de la tête de détection grâce au complexe : cristal scintillateur-photomultiplicateur.

Les différents composants de la Gamma caméra sont :

- **Le collimateur** : Le collimateur est une pièce formée d'une plaque d'un matériau très dense (Plomb ou Tungstène), percée de canaux à section hexagonale et séparés par des cloisons appelées septas (**Figure 10**).

Il existe différents types de collimateurs, ils varient selon la géométrie des canaux, leur épaisseur, la dimension des trous et l'épaisseur des septas. En cardiologie nucléaire on utilise un collimateur à trous parallèles, basse énergie haute résolution (LEHR) avec de nombreux trous de faible diamètre et des septas fins.

Le rôle du collimateur [176] :

- Il filtre les photons gamma émit par le patient et qui arrivent au cristal en éliminant les photons diffusés.
- Il détermine le champs de détection de la gamma caméra, la résolution spatiale ainsi que la sensibilité.

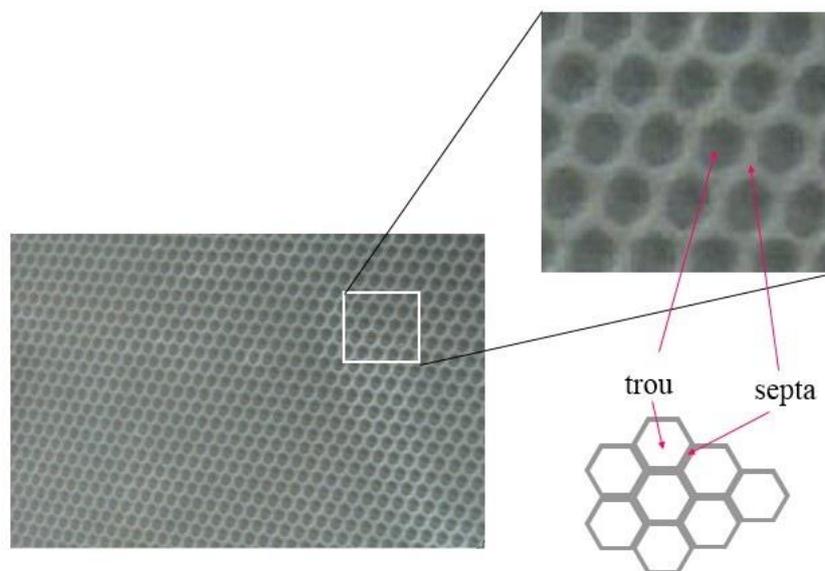


Figure 10: Collimateur, d'après [184].

- **Le cristal :**

Le cristal scintillateur, généralement l'iodure de sodium dopé au thallium, transforme le rayon gamma en photon lumineux par scintillation. Ce dernier est alors détectable par le photomultiplicateur (PM) (**Figure 11**).

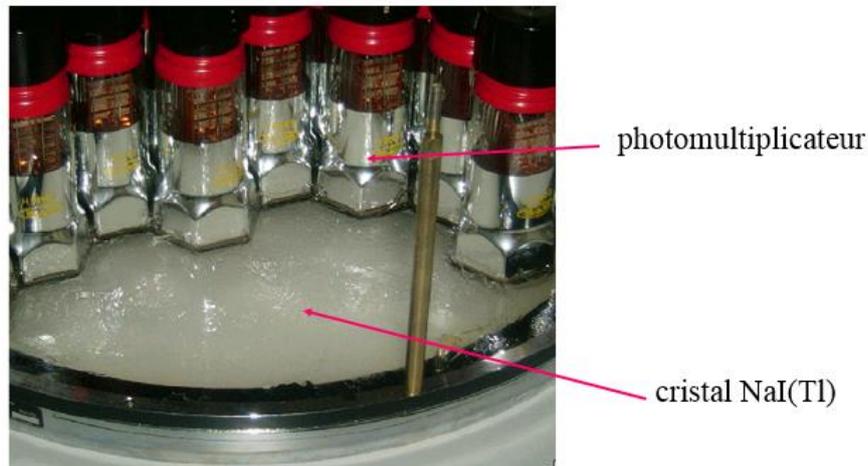


Figure 11: Bloc cristal-Photomultiplicateur, d'après [184].

- **Le guide de lumière :**

C'est une plaque de verre placée entre le cristal et les PM. Son rôle est [185]:

- L'adaptation de l'indice de réfraction entre le cristal et le vide des PM pour éviter la réflexion totale des rayons inclinés par rapport aux interfaces.
- L'éloignement des PM par rapport au cristal et donc un plus grand nombre de PM reçoivent une quantité mesurable de photons.

- **Les photomultiplicateurs :**

Le PM va servir à convertir le photon lumineux issu de la scintillation en un signal électrique proportionnel en intensité, grâce à une photocathode. Ce signal, constitué d'électrons, est dirigé vers l'anode à travers une série de dynodes pour l'amplifier en le rendant quantifiable[186].

A la sortie, on obtient une impulsion négative de quelques dizaines de millivolts. Grâce à un préamplificateur, le signal devient transportable sans pertes d'énergie dues aux résistances des fils électriques (**Figure 12**).

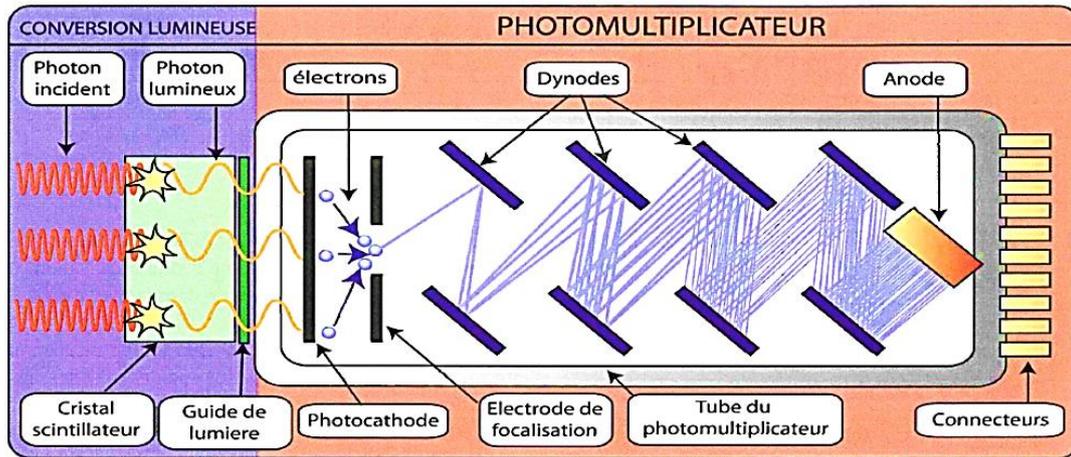


Figure 12: Principe de fonctionnement d'une tête de détection, d'après [184].

- **Le dispositif électronique :**

Le signal électrique va être traité par un circuit de positionnement qui permet de déterminer les coordonnées X et Y de la scintillation, et par conséquent, la position de l'interaction entre le photon gamma et le cristal.

La sommation des signaux pondérés reçus par les différents PM donne une valeur proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal. Le spectromètre va, par la suite, analyser l'information et l'évènement ne sera validé que si son énergie est dans une fenêtre énergétique spécifiée par l'utilisateur. En pratique courante, le radioélément le plus utilisé est le technétium 99 métastable et la fenêtre est centrée sur le pic d'absorption total qui est de 140 KeV avec une marge de 10% de part et d'autre[187].

A la fin de ce circuit, on a une image qui représente la distribution du radiotracer dans le plan de détection, donc bidimensionnelle. Pour avoir une image tridimensionnelle il faut acquérir plusieurs images planaires sous différents angles et mettre en œuvre des techniques de reconstruction tomographique [188].

2.5.2. Radiopharmaceutique :

Les principaux radiopharmaceutiques utilisés en TSMP sont : le Thallium 201 et les traceurs technétiés : ^{99m}Tc -MIBI et ^{99m}Tc -Tetrofosmine.

- **Le Thallium 201 :**

Le ^{201}Tl est un produit du cyclotron, ce qui explique son coût élevé. Sa désintégration par capture électronique selon une période de 73h en Mercure 201, donne une émission de rayons X d'énergie de 69 et 83 KeV (88%) et rayons gamma de 135 et 167 KeV (12%).

L'ion Tl^+ est un cation monovalent analogue du potassium, il rentre dans la cellule par l'intermédiaire de processus actifs (Na^+/K^+ ATPase). Son coefficient d'extraction élevé de 87% est idéal pour un traceur de perfusion. Sa répartition initiale traduit celle du débit coronaire. Puis vient la redistribution 20 min après l'injection, à l'équilibre sa répartition traduit la viabilité des myocytes, vu que seules les cellules viables ont une concentration élevée de Thallium en intracellulaire [189].

Radiopharmaceutiques technétiés :

- **Générateurs isotopiques :** dans le service de médecine nucléaire, la majorité des examens scintigraphiques se font à l'aide de molécules marquées au technétium. Cette préparation est faite à l'aide d'une solution de pertechnétate (TcO_4^-) obtenue à partir d'un générateur ^{99m}Tc / ^{99}Mo . Ce système est constitué d'un couple nucléaire issu d'une même filiation père-fils. Le molybdène (père) est fixé sur un support chromatographique en alumine et le fils est élué sélectivement par l'intermédiaire d'une solution de NaCl 0,9%.

Le générateur est constitué d'une poche élastique contenant du NaCl et du nitrate de sodium, reliée par une aiguille à l'extrémité supérieure de la colonne de chromatographie. La colonne de chromatographie est en verre dont l'extrémité inférieure est munie d'un filtre permettant de retenir l'oxyde d'aluminium à fin d'absorber le ^{99}Mo . Une double aiguille est reliée à l'extrémité inférieure de la colonne, la pointe vers le haut. Il suffit alors de placer un flacon sous vide pour avoir une aspiration du sérum contenant le TcO_4^- qu'on appelle « élution ». L'ensemble colonne et aiguilles sont protégés par du plomb, le tout dans un système de boîtier en plastique (**Figure 13**).

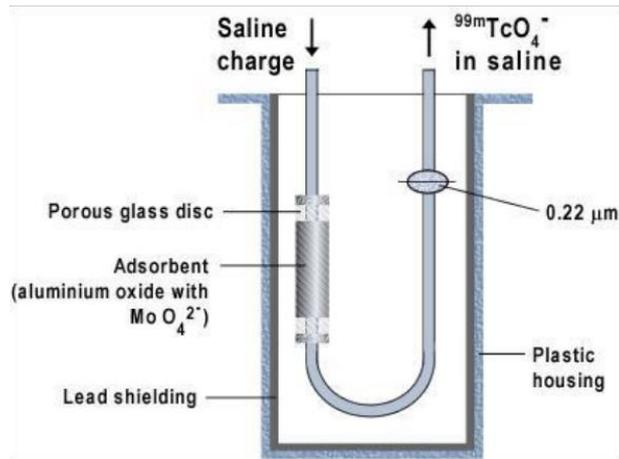


Figure 13: illustration des composants et du principe de fonctionnement d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, d'après [190].

Ce système répond à plusieurs conditions favorables à son utilisation, à savoir :

- Le fils possède des propriétés spécifiques pour un usage diagnostique (le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a une demi-vie de 6 H et une émission gamma de 140 KeV).
- Le père a une période suffisamment longue pour permettre sa commercialisation (demi-vie du ^{99}Mo de 66 heures) (**Figure 14**).
- La séparation père /fils est facile avec une très faible présence du père dans l'éluat.
- Activité maximale du fils après 24H de l'éluat ce qui permet une exploitation quotidienne (**Figure 15**).

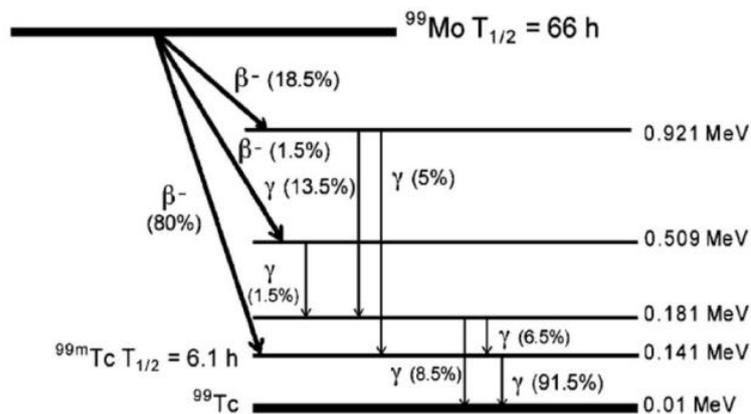


Figure 14: Schéma de désintégration du Molybdène 99 et du Technétium 99 métastable, d'après [191]

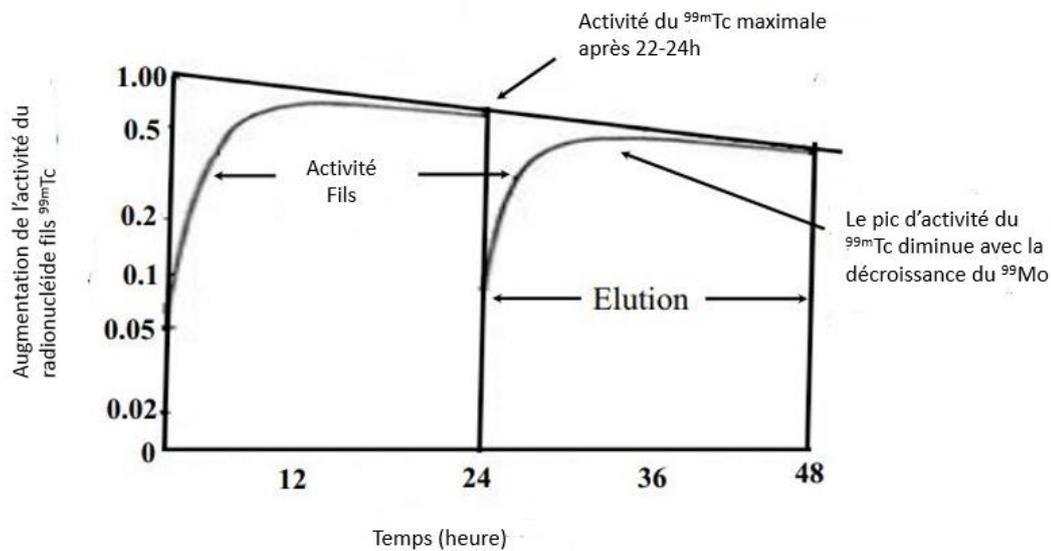


Figure 15: Profil de l'activité en équilibre de la filiation ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, d'après [191].

- **Le MIBI :**

Le Méthoxy-isobutyl-Isonitril ou MIBI est un complexe cationique lipophile. Il est marqué par le Technétium 99 métastable qui possède des propriétés physiques nettement plus avantageuses que le ^{201}Tl : le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ décroît en ^{99}Tc stable, avec une période courte de 6 heures et émission gamma de 140 KeV.

Le MIBI rentre dans la cellule en suivant le gradient de différence de potentielle transmembranaire et mitochondriale, sa répartition traduit le débit coronaire. Son coefficient d'extraction est de 66% avec une redistribution lente et faible [192].

- **Le Tetrofosmine :**

Le tetrofosmine présente les mêmes propriétés que le MIBI avec en plus une facilité de préparation et une faible fixation extracardiaque [192].

Choix du radiopharmaceutique :

Les propriétés biologiques des traceurs technétiés apparaissent moins intéressantes que celles du ^{201}Tl : moins bonne fraction d'extraction et moins bonne linéarité avec le débit coronaire. Mais leurs propriétés physiques sont plus intéressantes. En effet, grâce à leurs caractéristiques physiques favorables et notamment, une plus faible dosimétrie, les doses administrées avec les traceurs technétiés sont de 10 à 20 fois plus importantes qu'avec le

^{201}Tl , par conséquent, des statistiques de comptages et une qualité d'image meilleures, et une synchronisation à l'ECG plus facile à réaliser [193].

Dans une étude comparative [194], la sensibilité diagnostique pour la cardiopathie ischémique, était significativement meilleure pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI que pour le ^{201}Tl (93% vs 80%). Par contre dans l'étude randomisée ROBUST[195], la sensibilité et la spécificité étaient comparables entre ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmine. Pour l'étude de Soman et al [196], le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI avait une meilleure sensibilité de détection des anomalies minimales et modérées de la perfusion.

Les performances pronostiques sont identiques pour les traceurs technetiés et le ^{201}Tl [197].

Tableau 7: Avantages et inconvénients des radiotraceurs utilisés en TSMP, d'après [198].

^{201}Tl	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmine
<p>Avantages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Injection unique. - Activité faible au niveau du foie et de l'intestin. - Ne nécessite aucune préparation. 	<p>Avantages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de comptage élevé, donc meilleure qualité d'image (le Gated est réalisable à la fois au stress et au repos). - La redistribution est négligeable permettant l'imagerie jusqu'à 3 heures après l'injection. 	<p>Avantages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de comptage élevé, donc meilleure qualité d'image (le Gated est réalisable à la fois au stress et au repos). - La redistribution est négligeable permettant l'imagerie jusqu'à 3 heures après l'injection.
<p>Inconvénients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Longue demi-vie physique de 73 heures. - Dose efficace corps entier pour 80 MBq injectée est de 18 mSv. - Faible taux de comptage. - Nécessite un protocole post-stress rigoureux. 	<p>Inconvénients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Importante activité au niveau du foie et, dans une moindre mesure l'intestin. - Deux injections (imagerie de stress et de repos). - La préparation délicate (comprend un préchauffage au bain-marie). 	<p>Inconvénients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activité hépatique et intestinale variable. - Deux injections (imagerie de stress et de repos).

Contrôle de qualité du radiopharmaceutique :

Plusieurs paramètres doivent être contrôlés avant l'injection du radiopharmaceutique, les principaux sont : la pureté radio-nucléique, la pureté radiochimique.

La pureté radio-nucléique est la quantité de radioactivité présente sous forme de radionucléide souhaité par rapport à la radioactivité totale, elle doit être supérieure à 99%. La méthode la plus rapide et simple pour son contrôle est l'utilisation d'un activimètre pour rechercher la teneur en Molybdène 99 de l'élution.

La pureté radiochimique est le pourcentage de la radioactivité totale qui est présente dans la forme chimique souhaitée, elle doit être supérieure à 95%. La méthode la plus utilisée pour son contrôle est la chromatographie sur couche mince. Une goutte du RP est déposée sur la partie inférieure du papier chromatographique, cette bande de papier est déposée verticalement dans une cuve contenant un solvant de migration. La bandelette de papier est retirée puis analysée pour avoir la teneur en Pertechnétate libre.

2.5.3. Dosimétrie :

La dose efficace au cours d'une TSMP varie selon : le radiopharmaceutique, le protocole utilisé, le sexe, l'âge... ; de façon général et pour un adulte la dose efficace est de [199,200] :

- ^{99m}Tc -MIBI : 6,6 et 7 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ respectivement pour le stress et le repos ;
- ^{99m}Tc -Tetrofosmine : 5,8 et 6,3 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ respectivement pour le stress et le repos ;
- ^{201}Tl : 102 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ pour un examen stress-redistribution.

Les doses absorbées pour chaque organe sont développées dans le **Tableau 8**.

Pour les TSMP associées à une TDM *low dose* (pour une correction d'atténuation et/ou calcul du CAC score), il faut rajouter une dose supplémentaire de 0,5 à 1 mSv [199,201].

Tableau 8: Doses absorbées pour une TSMP, d'après [200].

Organes	Dose absorbée par activité injectée (mGy/MBq)					Dose absorbée pour un examen standard* (mGy)				
	^{99m}Tc -Tetrofosmine		^{99m}Tc -MIBI		^{201}Tl	^{99m}Tc -Tetrofosmine		^{99m}Tc -MIBI		^{201}Tl
	stress	repos	stress	repos		stress	repos	stress	repos	
Surrénales	4.4 E-03	4.2 E-03	6.6 E-03	7.5 E-03	5.7 E-02	2.2	2.1	3.3	3.8	4.6
Vessie	1.4 E-02	1.7 E-02	9.8 E-03	1.1 E-02	3.9 E-02	7.0	8.5	4.9	5.5	3.1
Surface osseuse	6.3 E-03	5.8 E-03	7.8 E-03	8.2 E-03	3.8 E-01	3.2	2.9	3.9	4.1	30.4
Cerveau	2.7 E-03	2.3 E-03	4.4 E-03	5.2 E-03	2.2 E-02	1.4	1.2	2.2	2.6	1.8
Seins	2.3 E-03	2.0 E-03	3.4 E-03	3.8 E-03	2.4 E-02	1.2	1.0	1.7	1.9	1.9
Vésicule biliaire	2.7 E-02	3.6 E-02	3.3 E-02	3.9 E-02	6.5 E-02	13.5	18.0	16.5	19.5	5.2

Estomac	4.6 E-03	4.5 E-03	5.9 E-03	6.5 E-03	1.1 E-01	2.3	2.3	3.0	3.3	8.8
Intestin grêle	1.1 E-02	1.5 E-02	1.2 E-02	1.5 E-02	1.4 E-01	5.5	7.5	6.0	7.5	11.2
Colon	1.8 E-02	2.4 E-02	1.9 E-02	2.4 E-02	2.5 E-01	9.0	12.0	9.5	12.0	20.0
Cœur	5.2 E-03	4.7 E-03	7.2 E-03	6.3 E-03	1.9 E-01	2.6	2.4	3.6	3.2	15.2
Reins	1.0 E-02	1.3 E-02	2.6 E-02	3.6 E-02	4.8 E-01	5.0	6.5	13.0	18.0	38.4
Foie	3.3 E-03	4.0 E-03	9.2 E-03	1.1 E-02	1.5 E-01	1.7	2.0	4.6	5.5	12.0
Poumons	3.2 E-03	2.8 E-03	4.4 E-03	4.6 E-03	1.1 E-01	1.6	1.4	2.2	2.3	8.8
Muscles	3.5 E-03	3.3 E-03	3.2 E-03	2.9 E-03	5.2 E-02	1.8	1.7	1.6	1.5	4.2
Œsophage	3.3 E-03	2.8 E-03	4.0 E-03	4.1 E-03	3.6 E-02	1.7	1.4	2.0	2.1	2.9
Ovaires	7.7 E-03	8.8 E-03	8.1 E-03	9.1 E-03	1.2 E-01	3.9	4.4	4.1	4.6	9.6
Pancréas	5.0 E-03	4.9 E-03	6.9 E-03	7.7 E-03	5.7 E-02	2.5	2.5	3.5	3.9	4.6
Moelle	3.9 E-03	3.8 E-03	5.0 E-03	5.5 E-03	1.1 E-01	2.0	1.9	2.5	2.8	8.8
Peau	1.4 E-02	2.0 E-03	2.9 E-03	3.1 E-03	2.1 E-02	7.0	1.0	1.5	1.6	1.7
Rate	4.1 E-03	3.9 E-03	5.8 E-03	6.5 E-03	1.2 E-01	2.1	2.0	2.9	3.3	9.6
Testicules	3.4 E-03	3.1 E-03	3.7 E-03	3.8 E-03	1.8 E-01	1.7	1.6	1.9	1.9	14.4
Thymus	3.3 E-03	2.8 E-03	4.0 E-03	4.1 E-03	3.6 E-02	1.7	1.4	2.0	2.1	2.9
Thyroïde	4.7 E-03	5.5 E-03	4.4 E-03	5.3 E-03	2.2 E-01	2.4	2.8	2.2	2.7	17.6
Utérus	7.0 E-03	7.8 E-03	7.2 E-03	7.8 E-03	5.0 E-02	3.5	3.9	3.6	3.9	4.0
Autres	3.8 E-03	3.8 E-03	3.3 E-03	3.1 E-03	5.4 E-02	1.9	1.9	1.7	1.6	4.3
Dose efficace	5.8 E-03 mSv/MBq	6.3 E-03 mSv/MBq	6.6 E-03 mSv/MBq	7.0 E-03 mSv/MBq	1.0 E-01 mSv/MBq	2.9 mSv	3.2 mSv	3.3 mSv	3.5 mSv	8.2 mSv

*Les doses absorbées pour un examen standard sont calculées en utilisant une activité de 500 MBq pour les traceurs technétisés et 80 MBq pour le ²⁰¹Tl.

2.5.4. Indications :

La TSMP peut être indiquée dans de nombreuses situations [202]:

- Diagnostic d'insuffisance coronaire (chez des patients symptomatiques présentant un risque intermédiaire ou élevé d'insuffisance coronaire ou chez des patients symptomatiques présentant un risque faible d'insuffisance coronaire et un ECG d'effort non interprétable et/ou des capacités d'effort limitées) ;
- L'analyse du retentissement fonctionnel de sténoses coronaires connues sur la perfusion myocardique ;
- Évaluation de la taille de la nécrose myocardique et du myocarde viable résiduel, et ce, pour prédire la réussite d'un éventuel geste de revascularisation ;

- Évaluation du pronostic et du risque de survenue d'une complication cardiaque (infarctus, décès d'origine cardiaque, angor instable, insuffisance cardiaque) ;
- Évaluation de l'efficacité des traitements : pontage, angioplastie, médicaments anti angineux ;
- Diagnostic étiologique de l'insuffisance cardiaque ;
- Bilan étiologique d'une cardiomyopathie dilatée ;
- Recherche d'atteinte coronaire après transplantation cardiaque, et évaluation du pronostic après transplantation cardiaque ;
- Recherche d'atteinte cardiaque au cours d'une sarcoïdose, en présence de signes cliniques et/ou paracliniques faisant suspecter une atteinte cardiaque.

2.5.5. Contre-indications :

La TSMP est un examen irradiant, par conséquent contre-indiqué chez la femme enceinte.

Pour l'allaitement, un arrêt de 24 heures est suffisant pour le ^{99m}Tc , mais l'arrêt doit être définitif pour le ^{201}Tl .

2.5.6. Épreuves de stimulation :

Notion de réserve coronaire :

La réserve coronaire est définie comme le rapport entre le débit coronaire à son maximum (à l'effort ou après injection de vasodilatateur) par le débit coronaire au repos. Elle traduit donc la capacité du réseau coronaire à augmenter son débit selon la demande.

Dans la maladie coronaire, le débit de perfusion basal est conservé grâce à la vasodilatation artériolaire. A l'effort ou après administration d'un vasodilatateur, la capacité de dilatation au niveau de la microcirculation est abaissée (elle est déjà à son maximum au repos) [203,204].

Les épreuves de stimulation :

Le rôle des épreuves de stimulation est d'explorer cette réserve coronaire, en d'autres termes, jusqu'à quel niveau les coronaires peuvent augmenter leur débit ?

Deux mécanismes pourront être utilisés pour avoir une hyperhémie : augmentation des besoins en oxygène par un stress physique ou par Dobutamine (stress pharmacologique qui augmente le travail cardiaque) ou par augmentation du débit par vasodilatation artériolaire en utilisant un vasodilatateur coronaire (stress pharmacologique par vasodilatateur).

- **L'épreuve d'effort :**

Son but, comme décrit précédemment, est d'augmenter la consommation myocardique en oxygène, la réponse physiologique est une vasodilatation coronaire pour que les apports soient proportionnels aux besoins.

Dans le cas d'une sténose où le débit n'augmente que peu, avec des apports insuffisants par rapport aux besoins, l'ischémie apparaît.

L'épreuve d'effort, par son aspect physiologique, constitue la méthode de référence et de première intention.

Elle peut être réalisée sur tapis roulant ou cycle ergométrique. Le protocole sur bicyclette démarre à 30 W et augmente par palier de 30 W toutes les 3 min. Pour le tapis roulant c'est le protocole de Bruce qui est le plus utilisé avec augmentation de la vitesse et la pente par palier de 3 min[205].

L'épreuve d'effort est considérée comme maximale si la fréquence cardiaque atteinte est au minimum à 85% de la fréquence maximale théorique (FMT). La FMT est calculée de façon empirique, la formule la plus utilisée est la formule d'Astrand : $FMT=220-\text{âge}$ [206].

L'arrêt du traitement sera préconisé pour les tests diagnostiques, on parlera dans ce cas d'épreuve démaquillée. L'arrêt du traitement concerne les médicaments anti ischémique tel que les bêtabloquants, inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés.

Les contre-indications sont résumées dans le **Tableau 9**.

L'injection du radiotracer se fera au cours de l'EE. Les critères d'arrêt sont :

- Positivité clinique ou électrique franche (douleur angineuse typique et sous décalage ST supérieur à 2 mm) ;
- Fréquence cible atteinte (FMT) ;
- Épuisement musculaire ;
- Survenue d'une complication à l'épreuve : pic hypertensive avec pression artérielle systolique >260mmHg, chute de la pression artérielle, trouble du rythme ou de la conduction, signe de bas débit cardiaque.

Après injection du radiotracer, l'effort doit être maintenue 1 à 2 min après pour permettre au radiotracer de se fixer à l'acmé de l'effort.

Stress pharmacologique :

Les médicaments utilisés sont :

- **Le Dipyridamole (Persantine®) :**

Le mécanisme d'action du dipyridamole est l'inhibition de l'entrée de l'adénosine dans les plaquettes et globules rouges, l'adénosine qui est un puissant vasodilatateur coronaire, augmente le débit coronaire sans augmenter le travail cardiaque. Cette augmentation de débit sera observée uniquement au niveau des territoires sains, les territoires présentant une ischémie garderont un débit coronaire basal. Plus rarement, il peut exister un phénomène de « vol coronaire » par redistribution du flux dans les artères saines au dépend des artères sténosées (par effet Venturi) ce qui fera baisser le débit en dessous du débit basal et créera une ischémie réelle au repos[207].

La demi-vie du dipyridamole est de 33 min, et nécessite donc une surveillance prolongée.

L'injection se fait en intra veineuse continue (à la seringue auto-pousseuse) avec un débit de 0.14mg/Kg/min pendant 6 min (dose maximale de 0.8 mg/Kg recommandée pour les diabétiques)[208].

L'injection du radiotraceur est faite entre 3 et 5 min après la fin de la perfusion.

Les contre-indications sont résumées dans le **Tableau 9**.

Des effets secondaires mineurs sont observés chez environ 40 % des patients (céphalées, vertiges, nausées, flush, hypotension artérielle...) ; les effets indésirables graves sont rares (< 2/10 000). La survenue de douleur thoracique est fréquente ; elle survient chez 10–20 % des patients, mais reste peu spécifique (à l'inverse de l'épreuve d'effort) [209].

En cas de survenue d'effet indésirable grave, il faut arrêter le dipyridamole, traiter de manière symptomatique et injecter par voie intraveineuse l'aminophylline, son antagoniste, à la posologie de 60–120 mg, sous surveillance ECG.

- **Dobutamine (Dobutrex®) :**

Il s'agit d'un agent sympathomimétique à effet essentiellement β_1 stimulant (effet inotrope et chronotrope positif) et dans une moindre mesure un effet β_2 et α_2 . La Dobutamine doit être administrée par perfusion continue à posologie progressivement croissante, posologie initiale de 5 puis 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, puis augmenter le débit par paliers successifs de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ toutes les 5 minutes pour obtenir une posologie finale de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En cas d'effet chronotrope insuffisant, une injection en IV d'atropine 0,5 à 1 mg peut être indiquée [210].

L'injection du radiotracer est faite à la fin de l'épreuve de la même façon que l'épreuve d'effort (fréquence à 85% de la FMT).

Les contre-indications sont résumées dans le **Tableau 9**.

Les effets secondaires sont fréquents, le plus souvent bénins (céphalées, tremblements, lipothymies, douleur thoracique), mais la survenue d'arythmie est également rapportée. Il convient alors d'interrompre la Dobutamine et d'administrer un bêtabloquant (Brevibloc®).

Tableau 9: Les contre-indications des tests de stimulation, d'après [199].

<i>Epreuve d'effort</i>	<i>Dipyridamole</i>	<i>Dobutamine</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Angor instable. - Infarctus du myocarde récent (moins de 5 jours). - Sténose serrée du tronc commun connue. - Insuffisance cardiaque décompensée. - Bloc auriculo-ventriculaire du II ou III degré. - Rétrécissement aortique serré. - Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie obstructive. - Dissection Aortique et large anévrisme. - Hypertension avec PAS>200mmHg. - HTAP sévère. - Péricardite aigue. - Thrombus intra ventriculaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Angor instable. - Sténose serrée du tronc commun. - Insuffisance cardiaque décompensée. - Asthme, BPCO. - Hypotension avec PAS<90mmHg. - HTAP. - Bradycardie <40 bpm. - Bloc auriculo-ventriculaire du II ou III degré. 	<ul style="list-style-type: none"> - HTA non contrôlée - Cardiomyopathie obstructive. - Rétrécissement aortique.

• **L'épreuve mixte :**

Elle regroupe les deux modalités (stress physique et pharmacologique), l'objectif est d'amener le patient au pic d'effort maximal au même moment que le plateau de vasodilatation. Ce procédé est généralement utilisé en cas de suspicion d'avoir une éventuelle épreuve d'effort sous maximale et donc ça permet de sensibiliser l'examen.

Choix du test de stimulation :

De nombreuses études ont trouvé que les performances diagnostiques de la TSMP sont comparables avec l'EE, les vasodilatateurs coronariens (Dipyridamole ou Adénosine) [211–

214] ou la Dobutamine [215,216]. Néanmoins, le stress pharmacologique semble plus sensible chez les patients ayant un bloc de branche gauche parce que l'exercice peut donner un aspect hypofixant du septum augmentant ainsi les faux positifs [217,218].

D'un point de vue pratique, l'EE est préférée en première intention. Les stress pharmacologiques ne seront utilisés qu'en cas de non faisabilité de l'EE (contre-indication ou manque de motivation du patient). Pour les patients ne pouvant atteindre un effort maximal l'épreuve mixte est l'alternative idéale.

Pour le choix entre les stress pharmacologiques, les vasodilatateurs seront préférés car le protocole est plus simple et l'hétérogénéité de flux est mieux appréciée scintigraphiquement[219]. Pour les patients asthmatiques ne pouvant faire l'effort, bien évidemment, la Dobutamine sera utilisée.

2.5.7. Réalisation de l'examen :

Informations souhaitables pour un examen de qualité :

- Recueil des antécédents médicaux et en particulier les antécédents cardiovasculaires et pulmonaires (asthme, BPCO).
- Résultats des précédents examens cardiaques (ECG, échocardiographie, épreuves d'effort, coronarographie...).
- Recherche des contre-indications à la réalisation des techniques de stress.
- Médicaments pris ou arrêtés avant l'examen (en particulier les médicaments anti angineux).

Information du patient et sa préparation :

Le patient doit être informé par un langage clair du but de l'examen qu'il va faire, des différentes étapes de réalisation, des risques lors du test de stress ainsi que les précautions à prendre. Cela va permettre d'avoir son entière collaboration notamment pour l'effort fourni lors du stress physique et le respect des consignes qui lui sont données.

Le patient doit venir à jeun ou avec petit déjeuner léger pour minimiser la captation digestive pour les traceurs technétiés. Pour les patients sous insuline, les doses doivent être ajustées en fonction des conditions de l'examen et diminuées pour ne pas conduire à une hypoglycémie.

Concernant l'arrêt des médicaments anti angineux, il n'est nécessaire qu'en cas d'examen avec stress physique à but diagnostique. En effet, ces médicaments diminuent la sensibilité

de l'examen. L'arrêt touche les dérivés nitrés (24 heures), les inhibiteurs calciques et surtout les bêtabloquants (48 heures). Pour les patients coronariens connus dont l'examen a pour but l'évaluation du traitement et le pronostic, ou les examens avec stress pharmacologique, l'arrêt du traitement anti angineux n'est pas préconisé.

Pour le stress pharmacologique sous dipyridamole, les produits contenant des bases xanthiques (café, thé, chocolat, banane, cola) doivent être proscrits 24 heures avant l'examen.

A l'examen de repos, l'étude de la viabilité myocardique peut être faite par traceurs technétiés sous dérivés nitrés, l'idéal est d'utiliser de l'Isoket® en sublingual 0.15 à 0,30 mg 5min avant l'injection du radiotracteur[220].

Précautions :

Comme dans tout examen scintigraphique, il faut vérifier l'absence de grossesse si la patiente est une femme en âge de procréer. Pour l'allaitement, le lait peut être tiré avant avec arrêt de l'allaitement 24 heures pour les traceurs technétiés et définitif pour le thallium.

Prévoir des antidotes destinés aux médicaments utilisés pour le stress pharmacologique (aminophylline pour le dipyridamole et le Brevibloc pour la dobutamine).

Le matériel et les médicaments de réanimation doivent être à portée de main et vérifiés régulièrement.

Injection du radiotracteur :

L'injection du radiotracteur doit être faite en IV stricte sans extravasation. Les activités injectées aux patients doivent être adaptées à leurs poids [199], pour les radiopharmaceutiques technétiés (**Figure 16**) :

- Protocole 1 jour : premier examen 3.7 puis le deuxième 11 MBq/Kg.
- Protocole 2 jours : activité pour le stress et le repos 11 MBq/Kg.

Pour les activités du thallium :

- Protocole stress – redistribution : 1,5 MBq/Kg, réinjection 0,5 MBq/Kg.
- Protocole repos – redistribution : 1,5 à 2 MBq/Kg.

Pour les protocoles en double isotope :

- Repos par Thallium 1,5 MBq/Kg et stress par RP technétié 11 MBq/Kg.

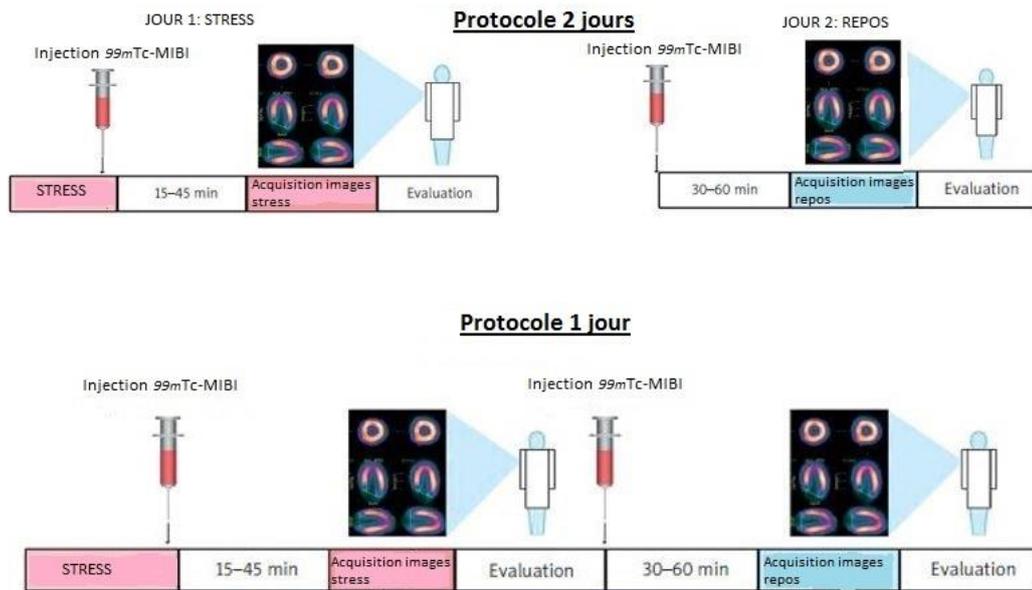


Figure 16: Protocole 1 jour et 2 jours pour les traceurs technétiés, d'après [221].

2.5.8. Acquisition :

Contrôle de qualité de la gamma caméra :

Le contrôle de la gamma caméra est une étape importante pour l'obtention d'un examen de qualité. Il comprend principalement le contrôle de l'uniformité du champ. Une inhomogénéité aussi faible que 1% peut entraîner des artefacts et des erreurs de quantification et doit être corrigée. La calibration de l'axe de rotation est aussi une procédure importante. Un défaut d'ajustement, même faible, entraîne un défaut d'alignement des projections avec des artefacts sur les images tomographiques, une perte de résolution spatiale et une augmentation du bruit[222].

Installation du patient :

Toute pièce métallique entrant dans le champ d'acquisition doit être enlevée. Le patient doit rester immobile pendant toute la durée de l'acquisition. Le patient peut être mis en décubitus ventral ou en décubitus dorsal avec les bras dégagés au-dessus de la tête en dehors du champ d'acquisition. Le décubitus dorsal peut engendrer des artefacts d'atténuation sur la paroi inférieure surtout chez les hommes, à l'inverse du décubitus ventral, où l'artefact d'atténuation est plutôt antérieur et apical.

Acquisition des images :

- Les gamma caméras à deux têtes sont préférées à celles en mono-tête par rapport à leur temps d'acquisition plus courts (temps diminué de moitié).

- Le collimateur utilisé est un LEHR (*Low Energy High Resolution*).
- La fenêtre d'énergie est de 20% centrée sur 140 KeV pour les traceurs technétiés. Pour le thallium on utilisera deux fenêtres, une première large de 30 à 35% centrée sur 80 KeV (pour les pics 69 et 83 KeV) et une seconde de 20% centrée sur 167 KeV.
- La rotation des têtes de détection doit permettre une couverture d'un angle d'acquisition de 180° de l'oblique antérieur droit jusqu'à l'oblique postérieur gauche, en orbite circulaire avec le cœur au centre. Ce parcours est subdivisé en 32 à 64 projections.
- Le zoom est généralement de 1,2 à 1,5.
- La matrice utilisée est de 64x64.
- L'acquisition Gated-SPECT est faite en synchronisant l'enregistrement des images à l'ECG. Le cycle cardiaque est divisé en 8 ou 16 intervalles avec une fenêtre d'acceptation de 20% (intervalle entre chaque onde R avec +/- 10%), les cycles rejetés doivent être moins de 20% de la totalité des cycles cardiaques. Le choix du nombre d'intervalles dépendra des besoins de l'interprétation, le Gated-SPECT à 8 intervalles est meilleur pour l'évaluation de la cinétique segmentaire alors que celui à 16 intervalles donne des volumes cavitaires et une fraction d'éjection plus justes[223].
- L'acquisition TDM est faite le plus souvent dans le même examen juste après l'acquisition TEMP. C'est une TDM à faible dose qui va servir à obtenir une carte d'atténuation utilisée pour la correction d'atténuation. Les paramètres de la TDM sont variables, généralement un voltage de 120 Kev est suffisant, avec un pitch de 0,75 et une épaisseur de coupe entre 2,5 et 5 mm, une matrice de 512x512, le temps supplémentaire que va prendre l'acquisition TDM est de 30 à 60 sec[224].

Traitement des images :

- L'acquisition TEMP nécessite une reconstruction pour avoir des images interprétable. La méthode de reconstruction la plus ancienne est la rétroprojection filtrée (FBP). Les méthodes plus récentes sont les reconstructions itératives, qui ont l'avantage d'avoir une répartition plus précise de l'activité.
- Plusieurs filtres peuvent être utilisés (Butterworth, Hanning, Hanning...), il n'existe pas de consensus pour le choix d'un filtre particulier. Un filtre très lissant permet d'améliorer la qualité d'image mais peut diminuer la sévérité et l'étendue des anomalies.

- La réorientation doit être similaire entre examen de stress et de repos, il s'agit là de la détermination du grand axe vertical et grand axe horizontal de la cavité ventriculaire (**Figure 17**).

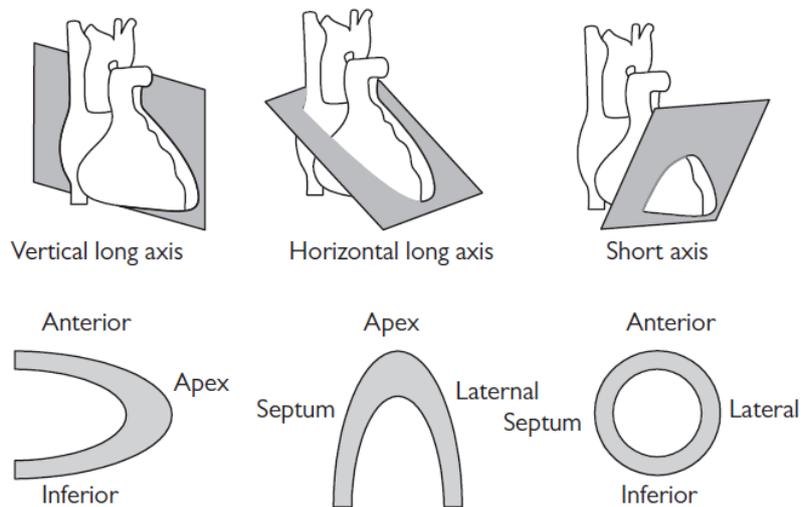


Figure 17: les trois plans de coupe du VG : grand axe vertical, grand axe horizontal et petit axe, d'après [192].

- La normalisation de l'activité est faite par rapport au maximum d'activité mesurée sur le VG. Cette étape doit être séparée pour l'examen de stress et de repos.
- Le choix de l'échelle de couleur n'est pas consensuel. L'idéal est d'utiliser une échelle de couleur à transition progressive qui permet le repérage facile des fixations à 50% et à 75%.
- L'affichage des images doit comporter les trois séries de coupes englobant tout le ventricule gauche : coupes transverses (petit axe), coupes grand axe vertical puis coupes grand axe horizontal. Les coupes des examens stress et repos doivent être analysés ensemble pour pouvoir comparer les deux.
- L'affichage des images Gated-SPECT doit comporter les trois séries de coupes avec un comparative entre la fin de diastole et fin de systole ce qui va permettre d'apprécier la contraction myocardique lors du cycle cardiaque. La carte polaire est très utile, elle donne accès à une analyse quantitative de l'épaississement systolique et de l'amplitude de mouvement des parois.
- La Correction d'atténuation est faite par estimation de la carte d'atténuation obtenue sur l'acquisition TDM.

2.5.9. L'interprétation :

Contrôle de qualité de l'acquisition :

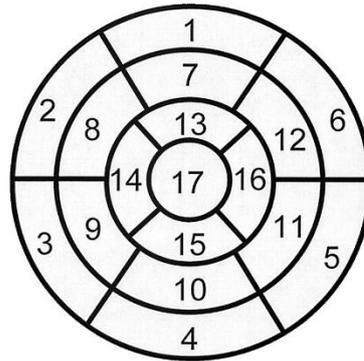
Le contrôle de qualité de l'examen, se base en premier lieu sur la visualisation des images en mode cinéma, le sinogramme et le linogramme. Ce contrôle permet de s'assurer de l'absence de mouvement du patient pendant l'acquisition qui peut générer des artefacts. La correction informatisée de ces mouvements peut être faite dans la limite de +/- 1 pixel de décalage entre les projections. Le contrôle de qualité comprend aussi la recherche d'éventuelles fixations extracardiaques (poumon, sein, thyroïde...).

Pour les images Gated-SPECT, le contrôle de qualité doit comporter la vérification du taux des cycles qui ont été rejetés. La vérification aussi de la délimitation automatique des contours myocardiques si elle est ajustée, dans le cas contraire une délimitation manuelle est préconisée.

L'interprétation des images de perfusion :

L'analyse de la perfusion myocardique par TSMP se base sur une méthode relative, toute anomalie retrouvée sur les images de stress doit être comparée aux images de repos. Bien évidemment s'il n'existe pas d'anomalie perfusionnelle au stress l'examen de repos est inutile. La confrontation entre stress et repos permet d'évaluer la réversibilité des lésions. La réversibilité peut être complète (ischémie), partielle (ischémie associée à une nécrose) ou absente (séquelle de nécrose).

Une fois les lésions identifiées, celles-ci doivent être localisées et quantifiées pour évaluer la sévérité. La quantification d'une anomalie peut être faite par pourcentage de surface de VG atteint ou par nombre de segments atteint. La segmentation la plus utilisée est la segmentation 17 (**Figure 18**). Pour une lésion moins de 2 segments ($\leq 10\%$ du VG) on parle d'ischémie minimale ou limitée, la lésion de 2 à 3 segments (de 11 à 20%) correspond à une ischémie modérée et la lésion de 4 segments et plus ($>20\%$ du VG) correspond à une ischémie étendue [225].



1. basal anterior	7. mid anterior	13. apical anterior
2. basal anteroseptal	8. mid anteroseptal	14. apical septal
3. basal inferoseptal	9. mid inferoseptal	15. apical inferior
4. basal inferior	10. mid inferior	16. apical lateral
5. basal inferolateral	11. mid inferolateral	17. apex
6. basal anterolateral	12. mid anterolateral	

Figure 18: Segmentation 17 du VG, d'après [225].

L'analyse semi quantitative est utile pour la quantification des lésions. Chaque segment du VG va être scoré de 0 à 4 selon son taux de fixation[192] :

- 0 pour une fixation normale >70% ;
- 1 pour une hypofixation légère de 50 à 70% ;
- 2 pour une hypofixation modérée de 30 à 50% ;
- 3 pour une hypofixation sévère de 10 à 30% ;
- 4 pour absence de fixation <10%.

Ces valeurs seront sommées pour tous les segments pour avoir un score pour chaque examen : SSS (*Summed Stress Score*) et le SRS (*Summed Rest Score*). Plus les lésions sont sévères, plus ces scores seront élevés. La différence entre les deux scores nous donne le SDS (*Summed Difference Score*) qui est représentative de la réversibilité des lésions.

Interprétation du Gated-SPECT :

Le Gated-SPECT offre des informations sur la contractilité myocardique : l'épaississement systolique et la cinétique myocardique. Cela améliore sensiblement l'efficacité diagnostique de l'examen, en permettant notamment d'identifier les anomalies artéfactuelles.

L'épaississement systolique, qui est la variation de la distance entre limites endocardiques et limites épicaudiques au cours du cycle cardiaque, est appréciée dans le Gated-SPECT par l'augmentation de la brillance (intensité de la fixation) en télé systole par rapport à la télé diastole.

La cinétique pariétale, qui est l'amplitude du mouvement des parois pendant la contraction, est appréciée dans le Gated-SPECT par le parcours des voxels de chaque paroi pendant le cycle cardiaque[226].

Une analyse semi quantitative peut être faite, similaire à celle de la perfusion. Pour l'épaississement chaque segment sera noté de 0 à 3 [192]. Le segment aura un 0 pour un bon épaississement, 1 pour une discrète diminution, 2 pour une franche diminution et 3 pour l'absence totale d'épaississement. La somme de tous les segments nous donne le STS (*Summed Thickening Score*) qui est proportionnel à la diminution de l'épaississement systolique du VG. Pour la cinétique, le score de chaque segment varie selon sa cinétique de 0 à 5 [192], en commençant de 0 pour une bonne cinétique jusqu'au 4 pour une akinésie et le 5 sera donné pour une dyskinésie. La somme nous donne le SMS (*Summed Motion Score*) qui est proportionnel au degré d'altération de la cinétique globale.

L'analyse quantitative, quant à elle, permet d'apprécier les volumes cavitaires et la FEVG. En effet, l'existence d'une dysfonction en post stress est un facteur de gravité avec un impact pronostique certain.

L'existence d'une dilatation cavitaire avec un volume télésystolique post stress élevé ainsi qu'une diminution de la FEVG plus de 10 points en post stress sont retenues comme critères pour classer les patients à haut risque [227].

L'analyse concomitante de la perfusion et de la cinétique offre une plus grande objectivité d'interprétation et une moindre variabilité inter observateurs [228]. Elle permet d'augmenter la spécificité de l'examen et lui offre une meilleure reproductibilité [229].

Le Gated SPECT est un outil performant pour l'étude de la cinétique segmentaire. Des degrés de concordance ont été retrouvés en comparaison avec la ciné-IRM ou avec l'échographie cardiaque [230,231].

L'étude de Faber et al [232], portant sur la corrélation entre les valeurs de la FEVG et des VTS et VTD évalués au Gated SPECT par 2 logiciels : QGS (Quantitative Gated SPECT®), ECTb (Emory Toolbox®) et celles évaluées à l'IRM. Cette étude a conclu qu'il y avait une bonne corrélation entre les valeurs évaluées au Gated SPECT et L'IRM (quel que soit le logiciel utilisé). Les valeurs de la FEVG évaluées par l'ECTb n'étaient pas significativement différentes de celles évaluées par l'IRM. Mais le QGS sous-estime les valeurs de la FEVG par rapport à celles retrouvées à l'IRM.

Une autre étude comparative [233], a montré que les corrélations entre les valeurs de la FEVG retrouvées au Gated-SPECT en comparaison avec celles retrouvées à la ventriculographie de contraste sont excellentes. Ces valeurs ont aussi une bonne corrélation avec celles retrouvées à la ventriculographie isotopique. Enfin, cette étude a montré l'excellente reproductibilité intra-observateur et inter-observateurs du Gated SPECT.

Limites et sources d'erreurs à l'interprétation :

- **Les artéfacts d'atténuation :** il s'agit là des artéfacts les plus fréquents. Ils peuvent toucher la paroi antérieure en cas d'atténuation mammaire ou inférieure pour l'atténuation diaphragmatique. Ils sont perçus comme des hypofixations mimant de réels défauts perfusionnels, à l'exception que dans ce cas de figure la fonction systolique est conservée (bon épaissement et bonne cinétique de la paroi atténuée). De ce fait, l'utilisation du Gated-SPECT peut palier à ce problème. Une autre solution réside dans l'utilisation de la correction d'atténuation par carte d'atténuation TDM[234].
- **Lésions tri-tronculaires :** chez les patients tri-tronculaires, la baisse du flux coronaire dans les trois troncs de façon identique « ischémie équilibrée » peut donner une image de perfusion relativement normale. Quand le Gated SPECT montre des troubles de la cinétique segmentaire ou une altération de la fonction ventriculaire gauche, cela incite à plus de vigilance en cas de TSMP normale[235].
- **Hypofixation antéro-septale par bloc de branche gauche :** ce phénomène est lié à la dyskinésie septale retrouvée dans le BBG et accentué par l'accélération du rythme cardiaque, c'est pour cette raison que le stress par dipyridamole est préféré à l'épreuve d'effort dans le BBG. Cette hypofixation n'est pas exclusive au BBG, on peut la retrouver dans les cas de pré-excitation ventriculaire comme le Wolff-Parkinson-White ou chez les patients avec Pacemaker[236].
- **Les artéfacts de mouvement :** le contrôle de qualité de l'acquisition détecte facilement ce problème (analyse mode cinéma, sinogramme et linogramme)[237].
- **Les artéfacts liés à une activité extra cardiaque :** le plus souvent dus à une activité sous diaphragmatique trop importante (hépatique, gastrique ou colique) gênant l'analyse de la paroi inférieure et pouvant même créer des hypofixations relatives sur le reste des parois. Cela nécessite de refaire l'acquisition jusqu'à disparition de cette activité[238].
- **Les artéfacts liés à un décalage du centre de rotation des têtes de détection :** caractérisés par des images de cisaillement sur l'apex. Le contrôle du centre de rotation rentre dans le cadre du contrôle de qualité de routine d'une Gamma caméra[239].

- **Les artéfacts liés à la synchronisation ECG :** les images Gated-SPECT seront inexploitable en cas de faible taux de comptage, signal ECG mauvais ou erroné (autre onde prise comme repaire à la place de l'onde R) ou trouble du rythme lors de l'acquisition[240].

2.6. Performances pronostiques de la TSMP :

La valeur pronostique de la TSMP a été très largement démontrée au cours de ces deux dernières décennies. Elle a été évaluée dans une variété de populations et de centres et repose sur des données perfusionnelles (étendue et sévérité) et fonctionnelles (FEVG, VTS). Cette valeur est qualifiée d' « additive » parce que la TSMP permet d'ajouter des informations ayant une valeur pronostique par rapport à celles fournies avant l'examen (données cliniques biologiques et même angiographiques). Cette valeur pronostique additive est confirmée par le Gated SPECT. En effet, la valeur de la FEVG post stress constitue un élément pronostique essentiel de la cardiopathie ischémique.

2.6.1. Dans la population générale :

Toutes les études retrouvées dans la littérature [193,197,241–246], démontrent que les données de la TSMP sont des facteurs pronostiques indépendants ayant une valeur additive.

À travers une revue systématique de la littérature, une méta-analyse [246] a inclus 21 études et portant sur 53762 patients. L'analyse multivariée a montré que les informations fournies par la TSMP avaient une valeur prédictive d'événements cardiaques majeurs (mort d'origine CV ou IDM) à la fois additive et indépendante des données cliniques, de l'EE et de la coronarographie.

Depuis l'utilisation du Gated SPECT en routine, quelques études se sont intéressées à évaluer la valeur pronostique additive du Gated SPECT au-dessus des données perfusionnelles seules. Ces études [247–250] ont démontré la valeur pronostique additive, surtout de l'altération de la FEVG et du VTS en post stress, dans l'évaluation du risque de mort d'origine cardiaque. Elles ont conclu que ces deux paramètres doivent être pris en considération dans la décision thérapeutique.

TSMP négative :

Un des avantages de la TSMP, est son excellente valeur pronostique négative quant à l'évaluation du risque de survenue d'évènements cardiaques majeurs. La grande majorité

des études montrent que le taux annuel de survenue d'évènements cardiaques majeurs est inférieur à 1% si la TSMP est normale [251–256].

Dans l'étude de Groutars et al [251], un suivi moyen de 25 ± 3 mois a été assuré chez 246 patients ayant une TSMP double isotope ($^{201}\text{Tl} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmine) normale. Cette étude a montré que dans le groupe de patients à risque cardiaque faible à intermédiaire le taux annuel de survenue d'évènements cardiaques majeurs était de 0,4%. Pour le groupe de patients à haut risque, le taux annuel de survenue d'évènements cardiaques majeurs était de 0,7% et cette différence entre les deux groupes a été jugée comme non significative.

Dans l'étude de Geleijnse et al [254], qui a inclus 80 femmes avec des douleurs thoraciques et une TSMP au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi normale; sensibilisée par un test à la Dobutamine; ont été suivies pendant une moyenne de 23 ± 13 mois. Trente-cinq pourcent des sujets étaient à haut risque cardiaque (selon les données cliniques et biologiques). Aucun événement cardiaque majeur n'est survenu au cours de la période de suivi, même dans le groupe des patientes à haut risque cardiaque.

L'étude de Hachamovitch et al [252], portant sur 7376 patients ayant une TSMP au ^{201}Tl normale, suivis pendant une période de 22 ± 6 mois. L'incidence annuelle d'évènements cardiaques majeurs était de 0.6%.

L'étude de Machecourt et al [256] portant sur 1926 patients suivis pendant 33 mois après TSMP au ^{201}Tl normale, a noté que l'incidence annuelle de survenue d'évènements cardiaques majeurs était de 0.42% uniquement.

TSMP positive :

Pour ce qui est de la TSMP anormale, plusieurs données doivent être prises en compte. Plusieurs études ont décrit la forte association entre l'étendue des anomalies perfusionnelles ainsi que la sévérité des anomalies fonctionnelles et la survenue d'évènements cardiaques majeurs [256–261]. D'autres études ont établi une corrélation entre le SSS et le pronostic [262–264] : plus le SSS est élevé plus le pronostic est mauvais.

2.6.2. Chez les diabétiques :

La valeur pronostique additive de la TSMP chez le diabétique a été confirmée dans plusieurs études [265–270].

Dans l'étude de De Lorenzo et al [270], 180 patients diabétiques initialement asymptomatiques, ont eu une TSMP au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi après une EE. Le suivi de ces

patients a été assuré pendant 36 ± 18 mois. Cette étude a conclu que les anomalies perfusionnelles à la TSMP étaient des facteurs prédictifs indépendants d'évènements cardiaques. Les anomalies perfusionnelles réversibles (IMS) avaient une importante valeur pronostique additive par rapport aux données cliniques et à l'EE ($p < 0.0001$).

TSMP négative :

Pour ce qui est de la valeur pronostique négative de la TSMP chez le diabétique, l'incidence d'évènement cardiaque varie entre les différentes études, certaines ont trouvé une incidence superposable aux non diabétiques, d'autres non.

L'étude de Dupuis et al [271] a porté sur 117 diabétiques de type 2, à très haut risque CV (ayant au moins 2 facteurs de risque CV) mais indemnes d'antécédents coronariens. Tous ces patients avaient initialement une TSMP au ^{201}Tl strictement normale et ont été suivis sur une période de 5 ans. L'incidence annuelle d'évènements cardiaques majeurs était de 0.8%.

L'étude de Koehli et al [266] portant sur 200 patients diabétiques qui ont été suivi pendant 3 ans en moyenne, a montré que la valeur prédictive négative de survenue d'évènements cardiaques majeurs en cas de TSMP normale était de 100%, que ce soit dans le groupe des diabétiques asymptomatiques et indemnes de cardiopathie ischémique ou celui des diabétiques ayant des douleurs thoraciques ou aux antécédents de cardiopathie ischémique. Aucun évènement cardiaque majeur n'est survenu pendant la période de suivi, dans les deux groupes.

En revanche, l'étude de Pedone et al [265] portant sur 125 diabétiques a trouvé une incidence annuelle d'évènements cardiaques majeurs en cas de TSMP normale plus élevée que celle retrouvée chez les non diabétique dans la littérature, estimée à 2%.

De même, dans l'étude de De Lorenzo et al [270] suscitée. L'incidence annuelle d'évènements cardiaques majeurs était de 2% en cas de TSMP normale chez les diabétiques asymptomatiques.

L'étude de Berman et al [272], portant sur 5333 patients dont 1222 diabétiques, a noté que le taux annuel de mortalité cardiaque en cas de TSMP normale était plus élevé chez les diabétiques, particulièrement chez les type 1 (1.8% chez les diabétiques de type 2 et de 2.5% chez les diabétiques de type 1).

Dans une large étude multicentrique, Giri et al [268] ont suivi 4755 patients, dont 20% de diabétiques, pendant une période moyenne de 2.5 ans. Bien qu'une TSMP normale fût

associée, à court terme, à un taux de survie important chez les deux groupes, le taux de mortalité et de morbidité était quatre fois plus important chez les patients diabétiques. Le rôle « protecteur » d'une TSMP normale chez les patients diabétiques était expiré au-delà de deux ans. Les auteurs ont donc suggéré de refaire l'examen au bout de 12 à 18 mois.

TSMP positive :

Si on compare des patients diabétiques et non diabétiques ayant les mêmes anomalies perfusionnelles à la TSMP, on trouve que les diabétiques ont un plus mauvais pronostic [257,268].

La comparaison entre les diabétiques ayant une TSMP normale et ceux ayant une TSMP anormale retrouve que ces derniers sont beaucoup plus à risque de survenue d'évènement cardiaques majeurs et mineurs [266,268,270]. L'étendue, la sévérité et la nature des anomalies perfusionnelles constituent des facteurs pronostiques importants.

L'étude de Koehli [266] a trouvé que par rapport aux patients diabétiques ayant une TSMP normale, le taux d'évènements cardiaques majeurs et mineurs était multiplié par 5 en cas d'anomalies perfusionnelles à la TSMP.

L'étude de De Lorenzo [270] a conclu que ce taux était multiplié par 7 en cas de TSMP anormale.

L'étude de Giri et al [268] a trouvé que le taux de mortalité d'origine cardiaque était corrélé, à l'étendue des anomalies perfusionnelles et à la valeur de la FEVG chez les diabétiques et les non diabétiques. Les diabétiques ayant des anomalies perfusionnelles réversibles avaient un taux d'évènements cardiaques majeurs significativement plus élevé. Les anomalies réversibles étaient associées à la survenue plus fréquente d'IDM. Les anomalies fixes étaient plutôt associées à un taux plus important de mortalité cardiaque.

L'étude de Berman [272] a noté que, quel que soit le groupe de diabétiques étudié, le taux d'évènements cardiaques majeurs était corrélé au SSS. Ce taux était significativement plus élevé chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques et significativement plus élevé chez les diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE III : HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

3.1. Hypothèse de travail.

A la lumière des recommandations des différentes sociétés savantes ; nous soutenons l'hypothèse que le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques dépend de l'évaluation du risque cardiovasculaire :

Les patients à très haut risque auront un taux élevé de TSMP positif (plus de 15% selon l'ESC 2019[105]) suggérant donc une probabilité prétest importante qui justifie la réalisation d'un test d'ischémie.

Par contre les patients à haut risque auront un taux de TSMP positif bas à intermédiaire (moins de 15% selon l'ESC 2019[105]) et dans ces cas, un examen plus simple à réaliser, le score calcique en l'occurrence, serait pertinent pour sélectionner les patients à risque plus élevé.

Les bénéfices attendus de cette stratégie d'évaluation du risque et de dépistage :

- Diminuer le nombre des examens scintigraphiques inutiles notamment chez les patients à risque cardiovasculaire faible.
- Réduire la facture du dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques sans mettre en jeu leur pronostic.
- Améliorer la prise en charge des patients à très haut risque qui vont bénéficier d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.
- Réduire la dose d'irradiation aux patients et au personnel.
- Les résultats ultérieurs peuvent être utiles pour la standardisation du suivi et de la prise en charge des diabétiques qui sont actuellement différents selon les centres de diabétologie et de cardiologie en Algérie.

3.2. Les objectifs.

L'objectif principal :

Évaluer l'intérêt du dépistage de l'ischémie myocardique chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant la tomoscintigraphie myocardique de perfusion couplée au score calcique.

Objectifs secondaires :

- Évaluer la valeur prédictive négative du score calcique coronaire chez les patients étudiés.
- Évaluation du coût économique d'une stratégie diagnostique par TSMP et score calcique basée sur les résultats de cette étude.

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODE

4.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique transversale à recrutement prospective, monocentrique, comparant les résultats du dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant la tomoscintigraphie myocardique de perfusion couplée au score calcique chez les deux catégories de patients : les patients à haut risque et les patients à très haut risque d'évènement cardiovasculaire.

Critères de jugement :

- L'ischémie est considérée présente en cas de défaut perfusionnel à la TSMP au stress qui est réversible au repos et avec une étendue qui dépasse 1 segment/17.
- Le dépistage de l'IMS chez les diabétiques est jugée nécessaire si la prévalence de cette pathologie chez une catégorie sélectionnée de patients dépasse les 15% selon les recommandations ESC 2019[105].

4.2. Population de l'étude :

Ce sont les patients diabétiques adressés à notre service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine pour dépistage d'une éventuelle IMS.

4.2.1. Critères d'inclusion :

- Patients diabétiques type 1 ou 2, des deux sexes, asymptomatiques.
- Patients classés très haut risque pour le premier groupe selon les recommandations ESC 2019 et SFC/SFD 2020 qui présentent au moins un critère parmi les suivant :
 - Les diabétiques avec antécédent de maladie cardiovasculaire ;
 - Anomalie à l'ECG de repos ;
 - Atteinte d'organe cible sévère : insuffisance rénale avec DFG <30 mL/min/1,73m², Protéinurie >300 mg/24H.
 - Les diabétiques avec trois facteurs de risque majeurs ou plus (âge, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ;
 - Les diabétiques type I et II plus de 35 ans d'âge avec une durée de la maladie >20 ans ;
 - Les diabétiques type I avec un début de maladie précoce (1 à 10 ans d'âge).

- Patients classés à haut risque pour le second groupe selon les recommandations ESC 2019 et SFC/SFD 2020 qui ne présentent aucun critère du très haut risque et qui présentent au moins un critère parmi les suivant :
 - Les diabétiques avec une durée de maladie ≥ 10 et ≤ 20 ans ;
 - Présence d'un à deux facteurs de risque CV majeurs ;
 - Maladie coronaire prématurée chez un parent du premier degré (homme < 55ans et femme <65ans) ;
 - Rétinopathie diabétique, neuropathie autonome ou néphropathie diabétique.

4.2.2. Critères de non-inclusion :

- Patients présentant des contre-indications à l'épreuve d'effort et au stress pharmacologique par dipyridamole.
- Une incapacité à maintenir le décubitus dorsal durant 15 minutes (patient agité, claustrophobe, algique, etc.).
- Patients diabétiques classés risque intermédiaire ou faible risque selon les recommandations ESC 2019 et SFC/SFD 2020.
- Compte tenu de l'utilisation de sources radioactives, cet examen est contre-indiqué en cas de grossesse.
- Refus du patient de participer à l'étude.

4.3. Aspect éthique :

Cette étude est menée conformément aux normes éthiques en vigueur (arrêté n° 200 du 25 juillet 2009 modifiant l'arrêté n° 112 du 22 octobre 1995 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques) et a été approuvée par le conseil scientifique de notre hôpital et du comité scientifique de la faculté de médecine de Constantine.

Tous les patients ont donné leur consentement pour participer à l'étude (fiche de consentement en **Annexe II**).

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail de recherche.

4.4. Calcul de la taille de l'échantillon :

Concernant le nombre N de l'échantillon étudié, il a été calculé selon la formule :

$$N = P (1- P) \times Z^2 / I^2$$

P : la prévalence de l'IMS chez les diabétique varie selon les données de la littérature de 12 à 30% [92], dans l'étude DIAD [93] qui est l'étude référence en matière de dépistage d'IMS, une scintigraphie myocardique positive a été retrouvée chez 15,9% des patients. Nous utiliserons $P=0,16$ pour le calcul de la taille de l'échantillon.

Z : niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (Pour un niveau de confiance de 95%) $Z= 1,96$.

I : la précision (5%)

$$N= 0,16 (1 - 0,16) 1,96^2/0,05^2 = 207$$

Au final, 210 patients ont été inclus dans l'étude avec une répartition comme suit : premier groupe de 105 patients à très haut risque et second groupe de 105 patients à haut risque.

4.5. Lieu de réalisation de l'étude :

Cette étude est mono centrique, menée au niveau du service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC).

Lieux de recrutement des patients :

- Le service de cardiologie de l'HMRUC, Constantine.
- Le service de médecine interne de l'HMRUC, Constantine.
- Le service de cardiologie du CHU Benbadis de Constantine.
- Le service d'endocrinologie et de diabétologie du CHU Benbadis de Constantine.
- Structures privées de cardiologie et d'endocrinologie dans l'est du pays prenant en charge les patients diabétiques.

4.6. Période d'étude :

Le recrutement des patients a débuté après acceptation de la note de thèse, du 15/04/2022 jusqu'au 01/09/2023. Pour le suivi des patients, avec une durée de 6 mois, il s'est déroulé du 15/10/2022 au 01/03/2024.

4.7. Protocole :

4.7.1. Recueil des données :

Le recueil des données s'est déroulé comme suit :

- Lecture de la lettre d'orientation du patient qui est sous forme de demande standardisée (**Annexe III**) que le médecin traitant doit remplir, elle contient les informations nécessaires pour poser l'indication de l'examen scintigraphique ainsi que les données

ECG et échocardiographiques, les résultats des anciens examens et la présence d'une contre-indication aux épreuves de stress pour choisir le protocole approprié.

- Interrogatoire précis et minutieux du patient.
- Explication claire du déroulement de l'examen et sa durée.
- Prise de la tension artérielle.
- Les informations recueillies sont : l'âge, les antécédents de maladie CV, les facteurs de risque CV associés (âge, sexe, coronaropathie familiale précoce, HTA, tabagisme, obésité, dyslipidémie, ménopause), l'ancienneté du diabète, les complications du diabète, le traitement, les données de l'ECG de repos et l'échocardiographie ainsi que le bilan biologique contenant : HbA1c, Cholestérol total, HDL-c, protéinurie, créatinémie. Toutes ces informations sont transcrites sur une fiche technique détaillée (**Annexe IV**).
- Les facteurs de risque CV ont été pris en considération selon les critères suivants :
 - **Tabac** : tabagisme actif ou arrêté depuis moins de 3 ans [273–275].
 - **Hypertension artérielle** : patient sous traitement anti hypertenseur ou avec des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mm Hg [240,276].
 - **Dyslipidémie** : un taux de Cholestérol total $\geq 2,4$ g/l ou HDL-c $< 0,35$ g/l ou traitement médical hypolipidémiant en dehors du cadre de la prévention secondaire [277,278].
 - **Hémoglobine glyquée** : une HbA1c $\leq 7\%$ a été considérée comme cible de normalité [279,280].
 - **Ancienneté du diabète** : l'âge au recrutement pour l'examen moins l'âge au diagnostic du diabète.
 - **Obésité** : Mesure du poids, taille et périmètre abdominal. L'IMC est calculée par la formule : $IMC = \text{poids(Kg)} / \text{taille}^2(\text{m}^2)$. La surface corporelle est calculée par la formule de Boyd [281]: $SC (\text{m}^2) = 32,07 \times 10^{-5} \times \text{Poids (Kg)}^{(0,7285-0,0188 \text{ Log poids})} \times \text{Taille (m)}^{0,3}$
Les patients sont classés en : poids normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), surpoids ($IMC \geq 25$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) et obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [282,283].
Le périmètre abdominal est mesuré à l'aide d'un mètre ruban à mi-chemin entre la 12^{ème} côte et la crête iliaque, les pieds légèrement séparés et en expiration normale. L'obésité abdominale est définie par un tour de taille ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes [282,284]

- **Sédentarité** : absence d'activité physique quotidienne ou activité physique d'une durée inférieure à 30 minutes/j au minimum 3 jours par semaine [285,286].
- **Antécédents familiaux de maladie CV précoce** : présence d'un parent du premier degré avec MCV (IDM, décès d'origine coronaire) avant l'âge de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes [287–289].
- **Néphropathie diabétique** : microalbuminurie > 30mg/24h et DFG < 60 mg/ml/1,73m² ou une protéinurie >300 mg/24h peu importe le DFG [290].
Le débit de filtration glomérulaire est calculé par CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology*) par la formule suivante [291]:
 - Homme : DFG CKD-EPI (ml/min)= 141 x (créat(mg/dl) /0,7)^{-1.209} x 0.993^{age}
 - Femme : DFG CKD-EPI (ml/min)= 144 x (créat(mg/dl) /0,9)^{-1.209} x 0.993^{age}
- **La rétinopathie diabétique** : si l'un des différents stades suivant est documenté : rétinopathie de fond, lésions pré prolifératives et prolifératives, œdème maculaire ou antécédent de traitement au laser [292–294].
- **La neuropathie autonome** : présence d'au moins deux symptômes parmi les suivants : ballonnement post prandial, vertiges orthostatiques et dysfonction érectile [295,296].
- Le patient à ce stade, doit être classé selon les critères suscités dans le premier groupe « très haut risque » ou le second « haut risque ».

4.7.2. Préparation du patient :

Certains médicaments qui peuvent interférer avec l'épreuve d'effort ont été arrêtés, notamment : les dérivés nitrés, bêtabloquants et inhibiteurs calciques pendant une période de 3 à 5 demi-vies de la molécule en question avant l'examen.

Pour le stress pharmacologique, arrêt des aliments contenant des bases xanthiques (café, thé, cola, chocolat...) au moins 12h avant l'examen.

Le patient devra prendre des lipides (yaourt, lait entier...) et des boissons fraîches qui seront consommés entre l'injection du radiotraceur et l'acquisition des images et cela pour diminuer l'activité digestive et améliorer la qualité des images.

Les patients ont été informés du déroulement de l'examen et en particulier de la nécessité d'être strictement immobile. Les objets métalliques ont été enlevés.

4.7.3. Épreuve de stress :

L'épreuve de provocation ischémique utilisée en première intention est l'épreuve d'effort, en présence de contre-indication ou non indication à celle-ci, un stress pharmacologique par dipyridamole sera indiqué.

Toutes les épreuves de stress ont été supervisées par un cardiologue accompagné d'un infirmier expérimenté et formé par les méthodes de réanimation, avec un accès à l'unité d'urgence cardiologique et au service de réanimation en cas de nécessité.

Les contre-indications de l'épreuve d'effort retenues sont [297,298]:

- Angor instable.
- Infarctus du myocarde récent.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Bloc auriculo-ventriculaire du II^{ème} ou III^{ème} degré.
- Rétrécissement aortique serré.
- Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie obstructive.
- Dissection Aortique et large anévrisme.
- HTA sévère PAS.>200 mmHg.
- HTAP sévère.
- Péricardite aigue.
- Thrombus intra ventriculaire.

Les cas de non indication à l'épreuve d'effort :

- Bloc de branche gauche, Pace maker, Wolf–Parkinson-White : l'asynergie de contraction peut provoquer une hétérogénéité de perfusion qui est accentuée par l'accélération de la FC sur le septum et la pointe.
- Patient incapable d'effectuer l'EE :
 - Artériopathie des membres inférieurs.
 - Problème rhumatologique ou orthopédique.
 - AVC.
 - Désadaptation à l'effort.
 - Manque de motivation

Les contre-indications au dipyridamole [298]:

- Infarctus du myocarde récent.
- Angor instable.
- Sténose serrée du tronc commun.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Asthme.
- Hypotension PAS<90.
- HTAP.
- Bradycardie <40 bpm.
- Bloc auriculo-ventriculaire du II^{ème} ou III^{ème} degré.

En cas de présence de contre-indications à l'épreuve d'effort et au dipyridamole le patient n'est pas inclus dans l'étude.

La procédure pratiquée pour l'épreuve d'effort est la suivante :

- Mise en place d'un abord veineux.
- L'électrocardiogramme 12 dérivations est enregistré et surveillé en continu pendant l'épreuve d'effort et pendant au moins 3 à 5 minutes de récupération.
- La pression artérielle doit être contrôlée avant le début et au moins toutes les 2 à 3 min pendant l'exercice.
- L'EE est réalisée sur un tapis roulant de la marque GE, mis en service en 2011 (**Figure 19**).



Figure 19: Tapis roulant du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisé pour les épreuves d'effort

- Le protocole utilisé est le protocole de Bruce qui est constitué de plusieurs paliers de 3 min avec augmentation de la pente et la vitesse comme suit :
 - 1^{er} palier : vitesse à 2,7 km/h et pente de 10% ;
 - 2^{ème} palier : vitesse de 4 km/h et pente de 12% ;
 - 3^{ème} palier : vitesse de 5,5 km/h et pente de 14% ;
 - 4^{ème} palier : vitesse de 6,8 km/h et pente de 16% ;
 - 5^{ème} palier : vitesse de 8 km/h et pente de 18%.
- L'épreuve d'effort est jugée positive cliniquement en cas de survenue d'une douleur angineuse ou équivalent et électriquement en cas de sous décalage de type descendant ou horizontal du segment ST ≥ 1 mm de 0,06 à 0,08 sec après le point J sur au moins deux dérivation contiguës [299].
- Le radiopharmaceutique est injecté en cas de :
 - Présence de signes d'ischémie (symptômes et/ou changement à l'ECG) ;
 - ou si la fréquence cardiaque dépasse 85% de la fréquence maximale théorique calculée par méthode d'Astrand (220-âge).
- Le stress doit être maintenu au moins 1 minute après injection du radiopharmaceutique et, sauf situation d'urgence, ne pas administrer de traitement anti-ischémique dans les deux minutes suivant l'injection du traceur.

La procédure pour le stress pharmacologique est la suivante [300]:

- La demi-vie du dipyridamole est de 33 min, et nécessite donc une surveillance prolongée.
- L'injection se fait en intra veineuse continue (à la seringue auto-pousseuse) avec un débit de 0.14mg/Kg/min pendant 6 min (dose maximale de 0.8 mg/Kg qui est recommandée pour les diabétiques).
- Monitoring continu de l'ECG et pression artérielle pendant la perfusion et maintenu jusqu'à 5 minutes après son arrêt à la recherche d'un éventuel sous décalage du segment ST.
- Injection du radiotraceur entre 3 et 5 min après la fin de la perfusion.
- La perfusion sera arrêté en cas de :
 - PAS < 100 mmHg.
 - FC < 40.
 - BAV de haut degré.

- Signe de bas débit (cyanose, pâleur).
- Dans ce cas il faut administrer de l'aminophylline 60 à 125 mg en IVL sous contrôle ECG.

4.7.4. Radiopharmaceutique :

Le traceur de perfusion myocardique utilisé est le Sestamibi (MON.MIBI, Monrol®)

Ce traceur est marqué par du Technétium 99 métastable qui est un radio-isotope émetteur gamma (Energie = 140 KeV avec une demi vie de 6 heures), ce radio marquage est fait au labo chaud, dans la hotte plombée (**Figure 20**) en respectant la procédure établie par le fabricant ainsi que les règles de radioprotection et d'aseptise rigoureuse.



Figure 20: Hotte plombée et activimètre du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisés pour la préparation des radiopharmaceutiques

Le Kit de Sestamibi est conservé dans un réfrigérateur à 2°C, protégé de la lumière. Le marquage se fait dans le labo chaud dans une température ambiante de 25°C. Le flacon de Sestamibi de 1 mg est marqué par 2 à 5 ml de pertechnétate avec une activité maximale de 37 GBq avec aspiration de l'air équivalent au volume injecté dans le flacon. Le flacon est par la suite chauffé dans le bain marie pendant 10 min, puis laissé 15 min pour refroidir.

Un contrôle de qualité est effectué avec un rendement de marquage qui doit être supérieur à 95%. Le radiopharmaceutique ne peut être conservé et utilisé que pendant les 8 heures qui suivent le marquage.

L'activité administrée au patient dépendra de son poids (11MBq / Kg), l'injection est faite en IVD.

4.7.5. Type de protocole :

Le protocole utilisé est le protocole de deux jours : 1^{ier} jour stress et 2^{ème} jour repos réalisé 1 à 15 jours après.

L'examen se limitera au stress si celui-ci ne présente aucune anomalie de fixation.

Pour l'examen de repos, il n'y a pas d'arrêt de traitement.

4.7.6. Acquisition des images :

L'acquisition des images a été faite par une gamma caméra de la marque *GE Healthcare*[®] modèle *Discovery 670DR* (**Figure 21**). Il s'agit d'une gamma caméra hybride double tête intégrant un tomodensitomètre. La date de sa première mise en marche était en décembre 2019.

Le collimateur utilisé est un faible énergie haute résolution (LEHR), avec une fenêtre spectrométrique de 20% centrée sur l'énergie de 140 KeV qui correspond au pic d'absorption total du ^{99m}Tc.

L'acquisition est faite 30 min après injection du RP lors de l'examen de stress et 60 min lors de l'examen de repos.

Pour la position du patient, nous avons utilisé le décubitus dorsal avec les deux bras au-dessus de la tête.

Le mode de rotation utilisé est le mode circulaire, avec les deux têtes en position orthogonale, sur un angle de 180° de l'oblique antérieur droit +45° à l'oblique postérieur gauche -45°. Le nombre total de projections est de 60 de 20 sec chacune.

La matrice utilisée est 64x64 avec un zoom de 1,33 et la taille du pixel est de l'ordre de 5 mm.

La synchronisation ECG a été réalisée lors des examens stress et repos, sauf en cas de trouble du rythme rendant impossible l'échantillonnage du cycle cardiaque. Le nombre d'intervalle utilisé est de 8 avec une fenêtre d'acceptation de 20%.

L'acquisition TDM est faite après la fin de l'acquisition tomoscintigraphique, elle sera utilisée pour la correction d'atténuation ainsi que le calcul du score calcique du patient, faite

en apnée avec épaisseur des coupes de 2,5 mm, intensité 40mA et voltage 120 KV avec un pitch de 1,9.



Figure 21: Gamma caméra TEMP/TDM du service de médecine nucléaire HMRUC, utilisée pour l'acquisition des images scintigraphiques

4.7.7. Contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité de la gamma caméra :

Le contrôle de qualité de la gamma caméra est fait de façon quotidienne et hebdomadaire. Il comprend la vérification chaque jour de l'uniformité du champ avec un taux d'inhomogénéité qui ne doit pas dépasser les 1%.

La vérification de l'axe de rotation est très importante en imagerie tomoscintigraphique, un défaut d'alignement, même très faible, entraîne un défaut d'alignement des projections.

Le contrôle de qualité de l'examen :

Le contrôle de qualité de l'acquisition comprend la vérification du bruit de fond et du taux de comptage au niveau du VG, vérification du mouvement du patient sur le sinogramme et linogramme, rechercher une image photopénique pouvant indiquer la présence d'une atténuation, rechercher une activité sous diaphragmatique pouvant gêner l'interprétation des images, l'alignement des images tomoscintigraphique avec les images TDM, la vérification du nombre de cycles rejetés sur le Gated-SPECT.

4.7.8. Traitement des images :

Le traitement des images est fait par logiciel QPS/QGS[®] (Cedar Sinai Medical center, Los Angeles, USA) et par Myometrix[®] (GE Healthcare) sur une station de type Xeleris[®] (GE Healthcare).

La reconstruction des images est faite en utilisant une méthode itérative OSEM itérations 2 et sous-ensemble 10. Le filtre utilisé est le Butterworth fréquence 0,48 et ordre 10 (**Figure 22**).

La réorientation des images permet la détermination des grands axes : vertical et horizontal de la cavité ventriculaire gauche et doit être similaire au stress et au repos (**Figure 22**).

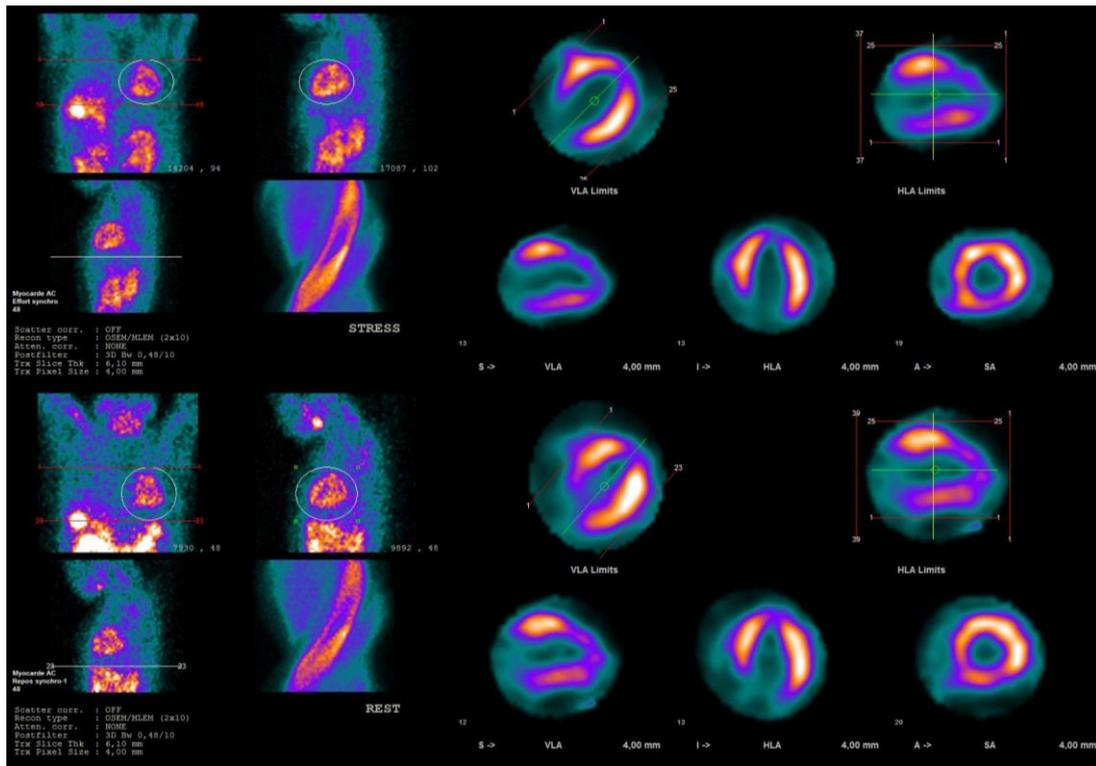


Figure 22: Traitement d'image d'une tomoscintigraphie myocardique de perfusion stress/repos

La normalisation est faite de façon automatique par le logiciel par rapport au maximum d'activité mesuré sur le VG, et elle est séparée entre stress et repos.

La correction d'atténuation est faite sur la base d'une carte d'atténuation obtenue à partir des images TDM, les images sont analysées d'abord sans correction puis avec correction.

L'échelle de couleur utilisée est « cool », elle permet un repérage facile du taux de fixation à 50% et à 75%.

Le CAC score est analysé à l'aide du logiciel Corridor 4DM[®] (INVIA Medical Imaging), en exploitant la séquence SMARTSCORE des images TDM, chaque zone de calcification au niveau du réseau coronaire avec une surface dépassant 1mm² et avec une densité supérieure à 130 unités Hounsfield est considérée comme pathologique et sera comptabilisée, le CAC score est généré par le logiciel après détection de toutes les zones de calcification (**Figure 23**).

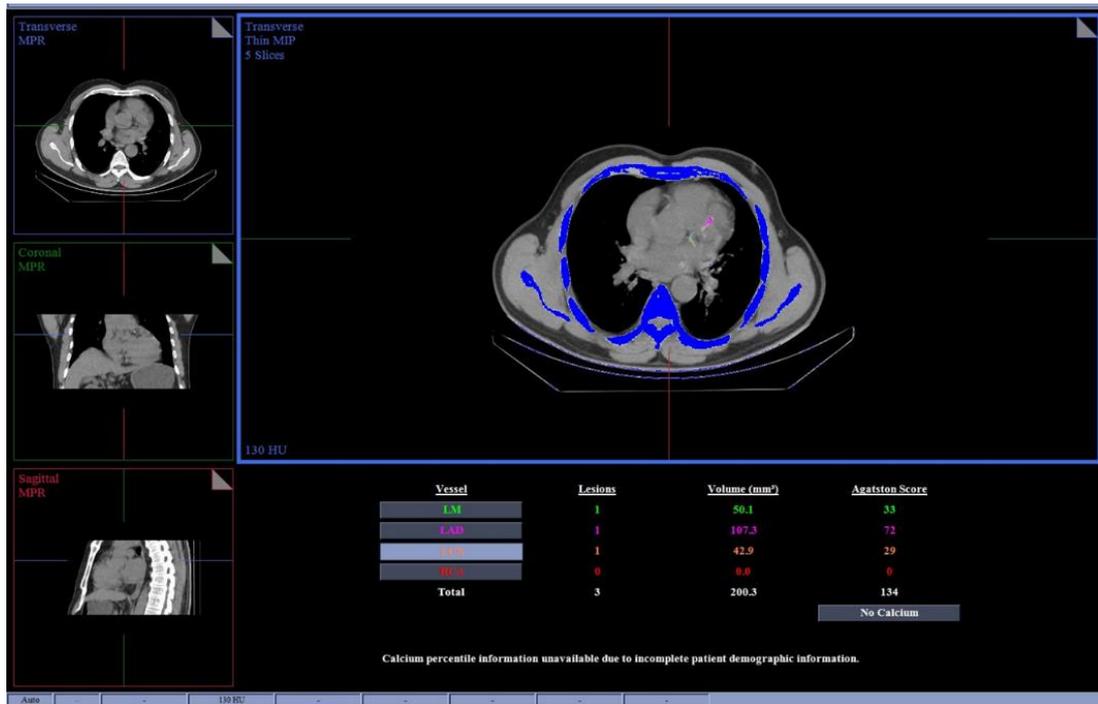


Figure 23: Traitement d'image avec calcul du CAC score.

4.7.9. Interprétation des images :

Les images ont été interprétées par deux médecins nucléaires expérimentés, cette lecture était en double aveugle. L'interprétation a englobé l'analyse qualitative perfusionnelle sur le stress et le repos, sur les images non corrigées puis avec correction d'atténuation, analyse semi quantitative de la perfusion, analyse qualitative de la fonction systolique sur le Gated-SPECT et analyse des paramètres quantitative du Gated-SPECT.

Analyse perfusionnelle qualitative :

Cette étape consiste en la recherche d'une éventuelle anomalie perfusionnelle sur l'examen de stress, rechercher par la suite sa réversibilité au repos, localiser cette anomalie sur les parois du VG et apprécier son étendue par le nombre de segments atteints, la segmentation utilisée est la segmentation 17 (**Figure 24**). Les anomalies retenues sont celles dépassant 1 segment/17 avec une hypofixation dont le taux est inférieur à 70% par rapport au point le plus chaud, en éliminant tout artéfact d'atténuation. Par la suite, le défaut perfusionnel est jugé comme limité (<2 segments), modéré (2-3segments) ou étendu (≥ 4 segments).

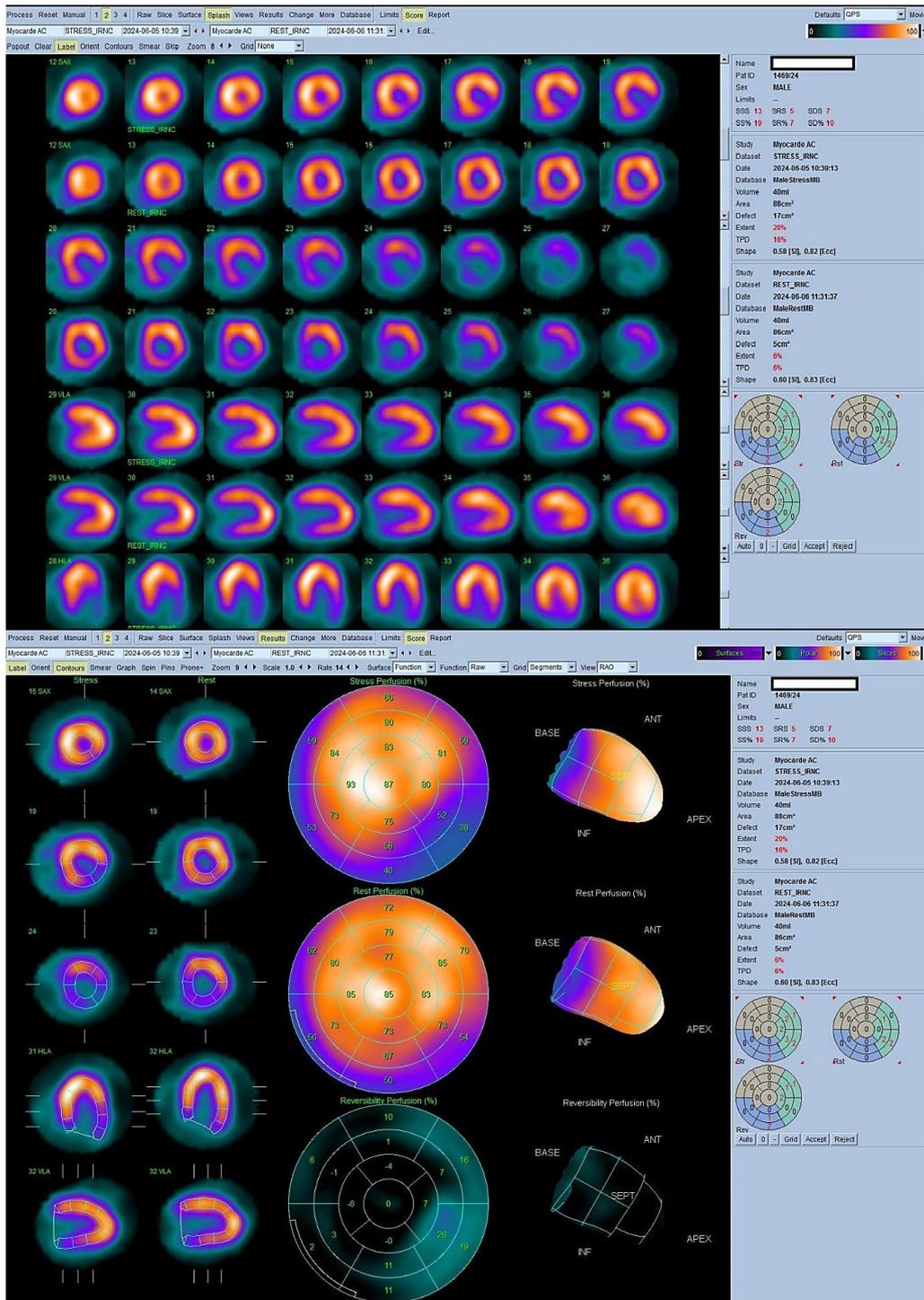


Figure 24: Analyse de la perfusion d'une TSMP stress/repos.

Analyse semi-quantitative :

Cette étape se base sur les scores calculés. Chaque segment est noté manuellement de 0 à 4 selon le taux de fixation, cette notation manuelle permet d'éviter d'avoir des scores élevés en présence d'un artefact quelconque. La somme nous donne le SSS pour l'examen de stress,

le SRS pour l'examen de repos et le SDS pour la différence entre les deux. Le SDS est considéré comme pathologique (ischémie) s'il est > 4 (5% de l'ensemble du VG).

Analyse qualitative du Gated-SPECT :

Elle se base sur l'analyse de l'épaississement systolique ainsi que la cinétique des parois du VG au stress et si une anomalie est retrouvée, elle sera comparée à l'examen de repos pour voir sa réversibilité. Toute anomalie doit être localisée et quantifiée (**Figure 25**).

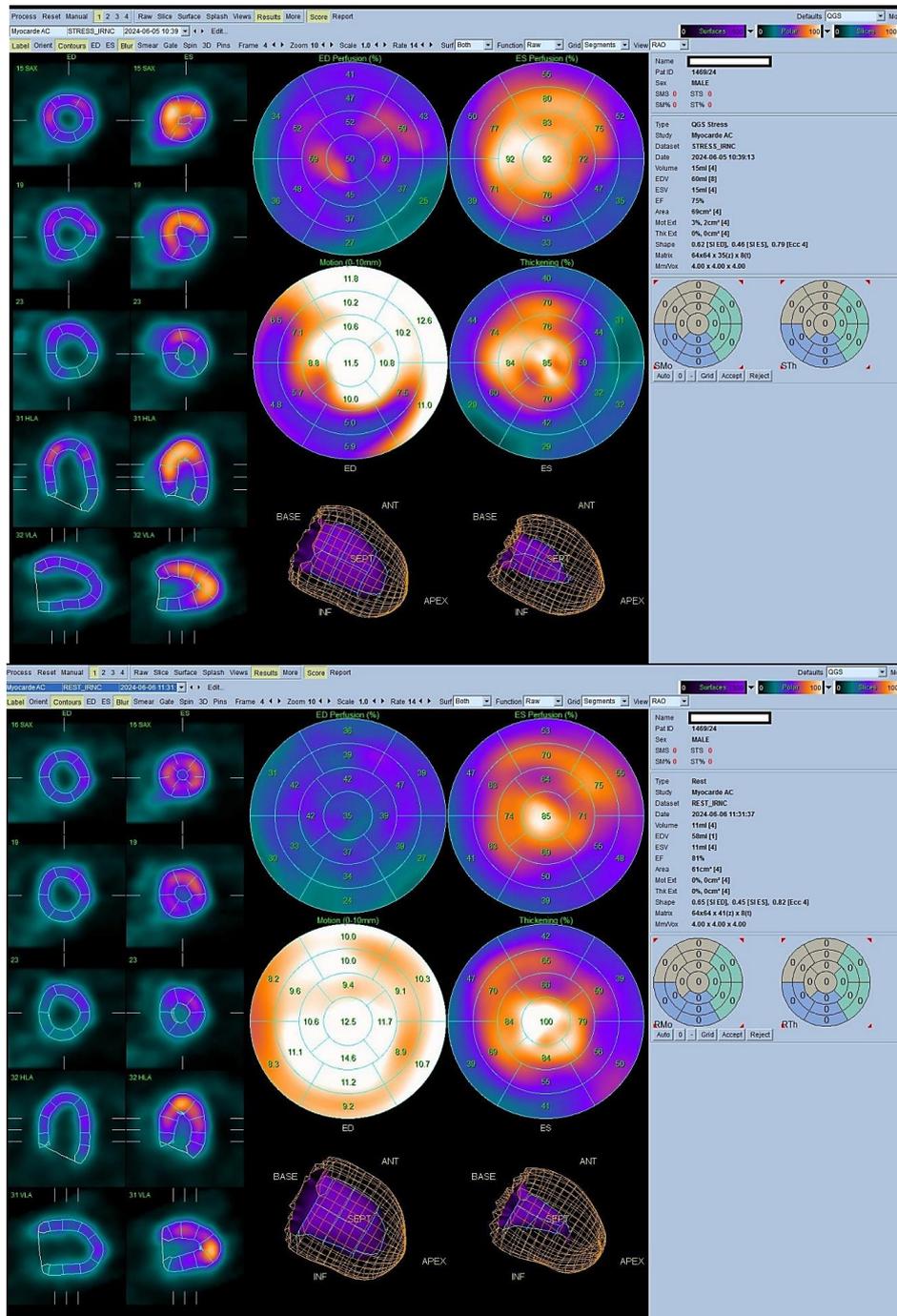


Figure 25: Analyse du Gated-SPECT d'une TSMP stress/repos.

Analyse des paramètres fonctionnels du Gated-SPECT :

Cette étude concerne les volumes cavitaires télé systoliques et télé diastoliques ainsi que la FEVG retrouvés en post-stress et au repos. Les limites des normes sont mentionnées dans le **Tableau 10**. Un volume télé systolique anormalement élevé en post-stress qui diminue au repos ou une augmentation de la FEVG de 10 % ou plus entre l'examen de stress et repos sont considérés comme pathologiques.

Tableau 10: limites normales des volumes cavitaires et de la FEVG en utilisant la TSMP, d'après [301].

	FEVG (%)	VTS (ml)	VTD (ml)	VTS (ml/m²)	VTD (ml/m²)
Femme	51	46	102	27	60
Homme	43	75	149	39	75

4.8. Suivi des patients :

Une évaluation a été faite 6 mois après l'examen scintigraphique de chaque patient par interrogatoire téléphonique. L'évaluation se base sur la recherche d'éventuel événement CV majeur (MACE) à type de : décès pour cause CV, survenu d'un STEMI, hospitalisation pour cause CV ou revascularisation.

Bien évidemment, les revascularisations pratiquées juste après le diagnostic d'IMS ne sont pas des événements CV inattendus et ne sont donc pas comptabilisées.

Les différents groupes de patients sont classés par rapport à leurs MACE en : catégorie très haut risque si l'incidence est $\geq 2\%$ de MACE/an, haut risque si $<2\%$ et $\geq 1\%$ de MACE/an, et risque faible à modérée si $<1\%$ de MACE/an. Ces intervalles sont inspirées des catégories de risque issues du SCORE 2-Diabetes [119].

4.9. Technique statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 23 (IBM®). Les résultats sont présentés sous forme de tableaux, histogrammes ou courbes.

4.9.1. Analyse uni variée :

La première étape de l'analyse statistique consiste à décrire les différentes variables de l'étude. Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives.

4.9.2. Analyse bi variée :

Différents facteurs cliniques, biologiques, radiologiques, électriques et échographiques ont été comparés, en analyse bi variée, entre les deux groupes : les diabétiques à haut risque et les diabétiques à très haut risque et entre les patients avec et sans IMS. Au cours de cette étape nous avons réalisé des comparaisons des moyennes et des pourcentages entre les différents groupes en utilisant les tests statistiques : test Khi2 pour les variables qualitatives et test T de Student non apparié pour les variables quantitatives, avec un seuil de significativité $p \leq 0,05$.

4.9.3. Étude de la performance du CAC score :

La sensibilité du test estime la proportion de vrais positifs (VP), chez les sujets malades ; elle est donnée par la formule suivante :

- Sensibilité :
$$\frac{VP}{VP+FN}$$

La spécificité estime la proportion de vrais négatifs (VN), chez les sujets sains, donnée par la formule suivante :

- Spécificité :
$$\frac{VN}{VN+FP}$$

La valeur prédictive positive estime la proportion de VP chez les sujets avec test positif, donnée par la formule suivante :

- Valeur prédictive positive :
$$\frac{VP}{VP+FP}$$

La valeur prédictive négative estime la proportion de VN chez les sujets avec test négatif, donnée par la formule suivante :

- Valeur prédictive négative :
$$\frac{VN}{VN+FN}$$

L'exactitude diagnostique estime la proportion de VP et de VN sur l'ensemble des sujets, donnée par la formule suivante :

- Exactitude diagnostique :
$$\frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$$

La sensibilité, la spécificité et l'exactitude globale ont été évaluées par le test McNemar.

Les courbes ROC ont été générés en calculant la sensibilité et la spécificité pour le CAC score. Les courbes ROC ont été créés en déplaçant le niveau du critère diagnostique pour les positifs et les négatifs sur toute la gamme du CAC score.

4.10. Moyens :

4.10.1. Personnels :

L'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire et de cardiologie ainsi que nos collègues des différentes spécialités concernées par la prise en charge des patients diabétiques ont contribué à ce travail.

4.10.2. Matériels disponibles :

- Balance de marque SECA gmbh modèle 701 ;
- Toise de marque SECA gmbh modèle 701 ;
- Tensiomètre électronique validé de la marque BOSCH BOSOCARAT Professional ;
- Labo in vivo pour la préparation des produits radiopharmaceutiques ;
- Salle d'épreuve d'effort contenant un tapis roulant de la marque GE ;
- Défibrillateur ;
- Chariot d'urgence et de réanimation ;
- Salle d'injection ;
- Salle d'acquisition comportant une Gamma Camera SPECT/CT type *Discovery DR670* ;
- Console d'acquisition pour les techniciens ;
- Station Xeleris munie de logiciels dédiés pour le cœur pour le traitement des images.

4.10.3. Collaboration scientifique :

Pour ce travail, nous avons reçu de précieux aides et conseils de la part de nos collègues et une riche collaboration avec l'ensemble des médecins concernés par la prise en charge de la maladie coronaire chez les diabétiques :

Pr. R. Merghit : Professeur en cardiologie et chef de service de cardiologie HMRU Constantine ;

Pr. A. Trichine : Professeur en cardiologie et ancien chef de service de cardiologie HMRU Constantine ;

Pr. A. Amimour : Professeur en médecine nucléaire, service de médecine nucléaire CHU BEO Alger ;

Pr. K.M. Medjaher: Professeur en médecine nucléaire et chef de service de Médecine Nucléaire, HCA, Alger.

Pr. H. Foudad : Professeur en cardiologie, HMRU Constantine ;

Pr. R. Belakroum : maitre de conférence A en médecine nucléaire, chef de service de médecine nucléaire, HMRU Constantine ;

Pr. M. Benrabah : maitre de conférence A en médecine nucléaire, chef de service de médecine nucléaire, HMRU Oran ;

Pr. T. Zehnati : maitre de conférence A en médecine nucléaire, HMRU Oran ;

Pr. S. Bensalem : maitre de conférence A en endocrinologie, HMRU Constantine ;

Pr. T. Adjabi : maitre de conférence A en cardiologie, HMRU Constantine ;

Pr. S. Mammeri : maitre de conférence B en médecine nucléaire, HMRU Ouergla ;

Dr. F. Mansouri : maitre-assistant en médecine nucléaire, CHU de Constantine ;

Dr. M. Nezzari : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRU Constantine ;

Dr. M.L. Derai : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRU Constantine ;

Dr. K. Salah Salah : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRU Constantine ;

Dr. N. Guerioum : maitre-assistant en médecine nucléaire. HMRU Constantine ;

Dr. S. Kafi : maitre-assistant en épidémiologie, HMRU Constantine ;

Dr. S. Diar : assistant en médecine nucléaire. HMRU Constantine.

CHAPITRE V : RESULTATS :

5.1. Étude descriptive :

5.1.1. Âge :

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 61,49 ans, avec un écart-type de 8,69 ans (minimum 37 ans, maximum 87 ans).

La moyenne d'âge dans les deux groupes était de : $64,93 \pm 8,79$ ans pour le groupe très haut risque (THR) versus $58,05 \pm 7,11$ ans pour le groupe haut risque (HR) (différence significative $p < 0,001$). La tranche d'âge la plus représentée est celle entre 61 et 70 ans pour les deux groupes (**Tableau 11, Figure 26**).

Tableau 11: Moyennes d'âge des patients dans les deux groupes THR et HR.

Age	Moyenne (ans)	Ecart type (ans)	<i>p</i>
Très haut risque	64,93	8,79	
Haut risque	58,05	7,11	<0,001
Global	61,49	8,69	

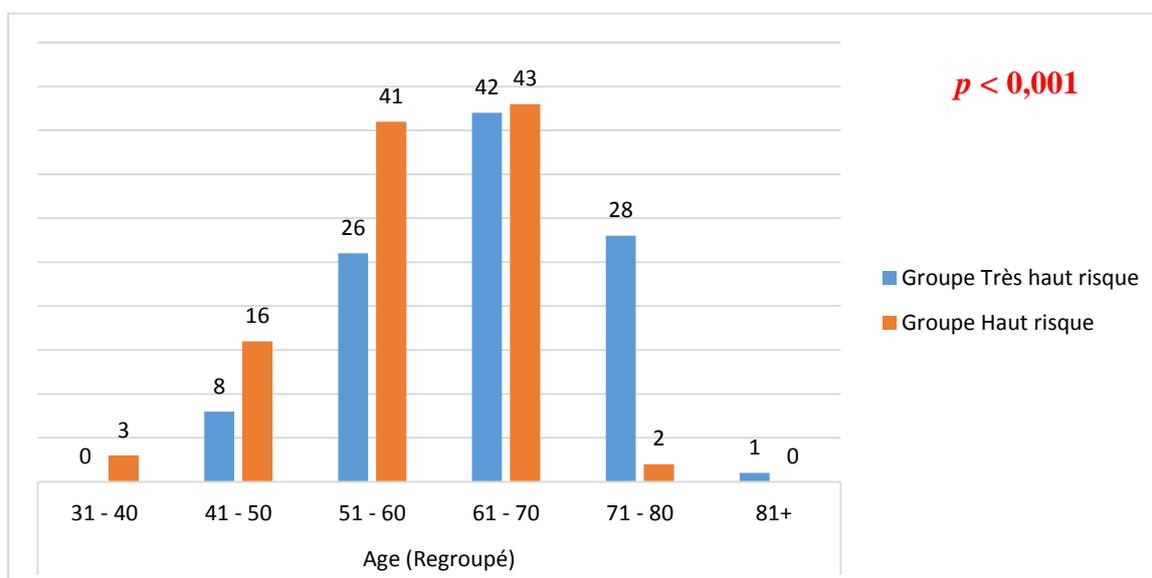


Figure 26: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les tranches d'âge.

5.1.2. Le sexe :

Dans notre échantillon il existe une égalité dans la répartition hommes / femmes (50/50%).

Dans le groupe THR on retrouve une prédominance masculine à 61 %, alors qu'à l'inverse, dans le groupe HR il y a une prédominance féminine à 61 % avec une différence statistiquement significative $p=0,002$ (Figure 27).

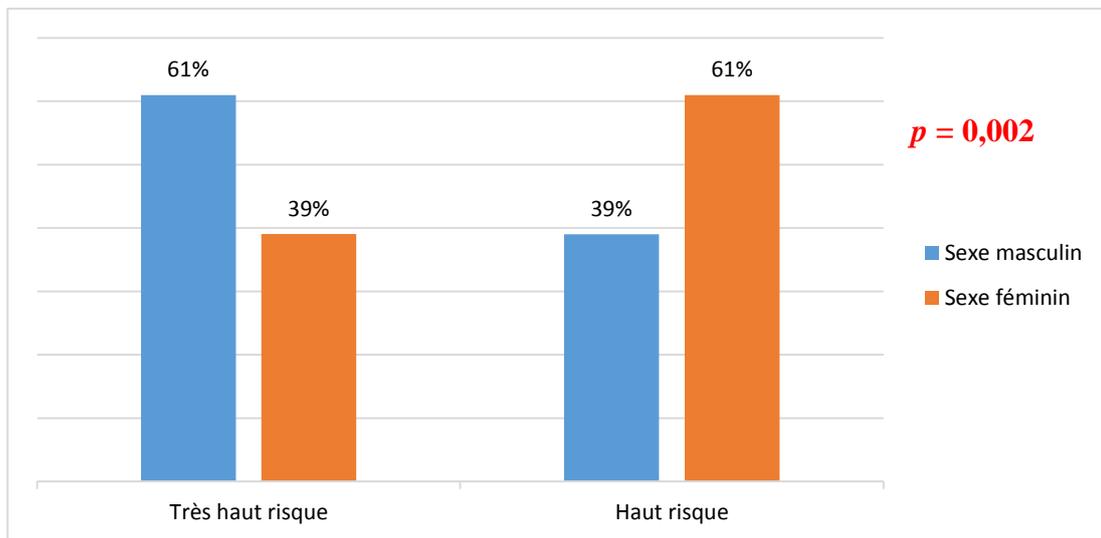


Figure 27: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le sexe.

5.1.3. L'origine géographique :

La répartition des patients inclus dans notre étude selon leur origine géographique révèle que les patients venaient majoritairement de la wilaya de Constantine : 30 patients (14,3%), suivi des wilayas de Skikda avec 29 patients (13,8%), de Tébessa avec 22 patients (10,5%) et Oum El Bouaghi 22 patients (10,5%) (Figure 28).

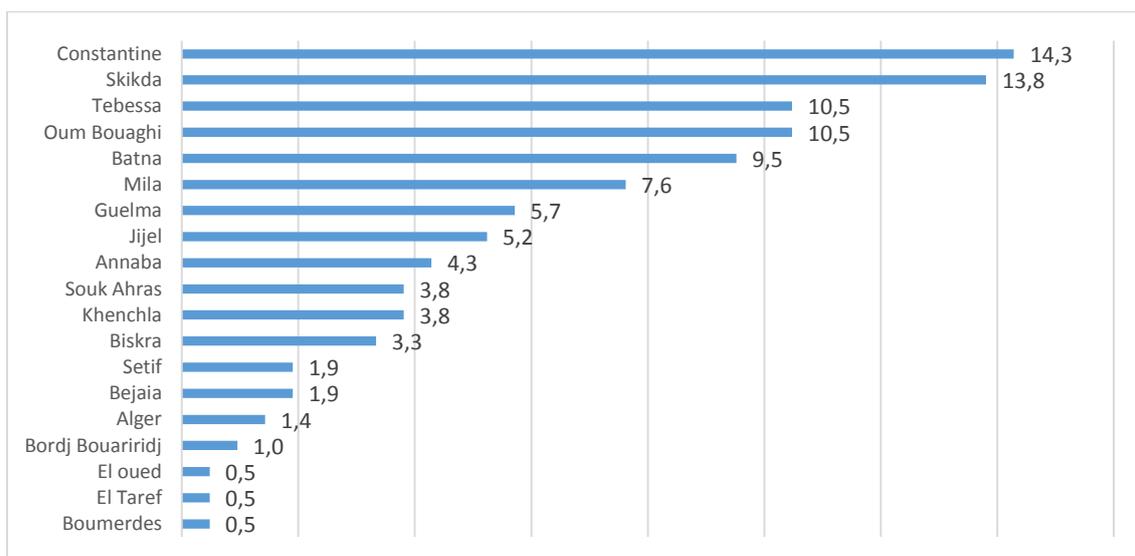


Figure 28: Répartition des patients selon l'origine géographique.

5.1.4. Facteurs de risque :

Diabète :

Dans notre échantillon, uniquement 4 patients étaient des diabétiques de type 1 (1,9%), le reste des patients étaient des diabétiques de type 2.

L'ancienneté du diabète était de $11,69 \pm 6,62$ ans pour l'échantillon global, pour le groupe THR l'ancienneté du diabète était de $13,42 \pm 6,33$ ans et pour le groupe HR l'ancienneté du diabète était de $9,96 \pm 6,49$ ans (différence significative $p < 0,001$) (**Tableau 12, Figure 29**).

Tableau 12: Moyennes de l'ancienneté du diabète dans les deux groupes THR et HR.

Ancienneté du diabète	Moyenne (ans)	Écart type (ans)	<i>p</i>
Très haut risque	13,42	6,33	
Haut risque	9,96	6,49	<0,001
Global	11,69	6,62	

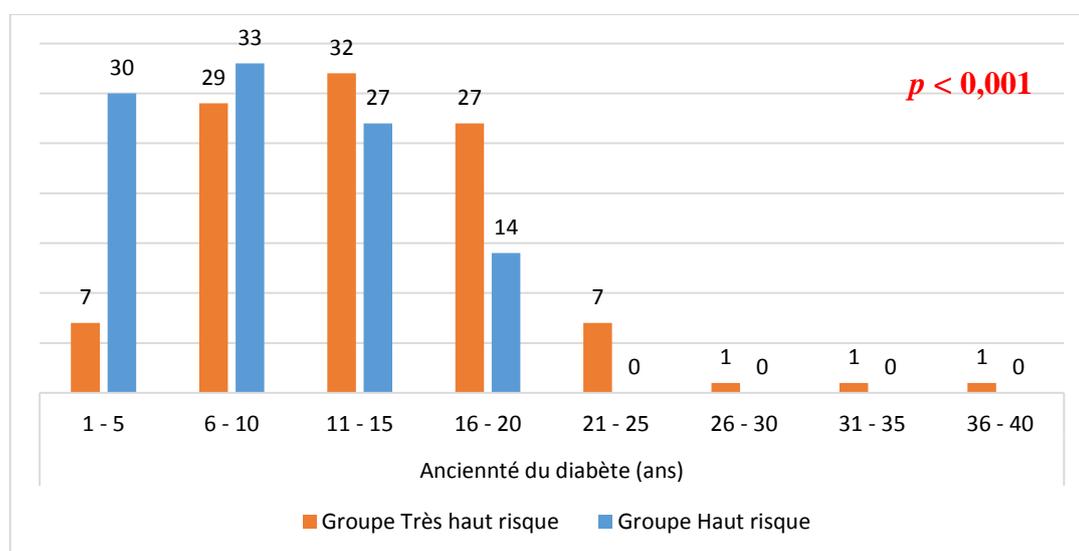


Figure 29: Répartition de l'ancienneté du diabète dans les deux groupes THR et HR.

Le taux moyen de HbA1c était de $9 \pm 1,33\%$ dans le groupe THR et de $6,56 \pm 1,03\%$ dans le groupe HR (différence significative $p < 0,001$). On note que le pourcentage des patients avec un taux de HbA1c $> 7\%$ étaient de 97,1% (102 patients) dans le groupe THR vs 24,8% (26 patients) dans le groupe HR (différence significative $p < 0,001$) (**Tableau 13, Figure 30**).

Tableau 13: Moyennes de l'Hémoglobine glyquée dans les deux groupes THR et HR.

HbA1c	Moyenne (%)	Écart type (%)	p
Très haut risque	9	1,33	
Haut risque	6,56	1,03	<0,001
Global	7,78	1,70	

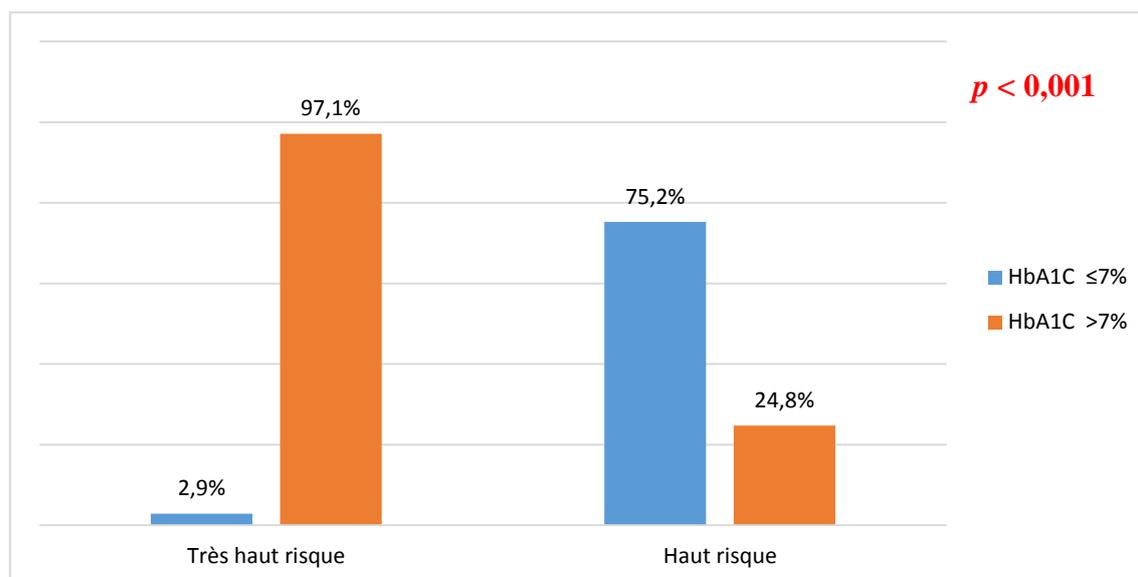


Figure 30: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le taux d'HbA1c.

IMC :

Nous n'avons pas observé de différence dans la répartition de l'IMC entre les deux groupes, $28,99 \pm 3,58$ Kg/m² pour le groupe THR versus $28,63 \pm 3,2$ Kg/m² pour le groupe HR ($p=0,438$) (Tableau 14).

Tableau 14: Moyennes de l'indice de masse corporelle dans les deux groupes THR et HR.

IMC	Moyenne (Kg/m ²)	Écart type (Kg/m ²)	p
Très haut risque	28,99	3,58	
Haut risque	28,63	3,20	0,438
Global	28,81	3,39	

La répartition des patients selon leur IMC (IMC normal-surpoids-obésité) montre un pourcentage similaire entre les deux groupes des patients en surpoids ou obèses qui est de 90,5% (95 patients dans chaque groupe) ($p=0,958$) (**Figure 31**).

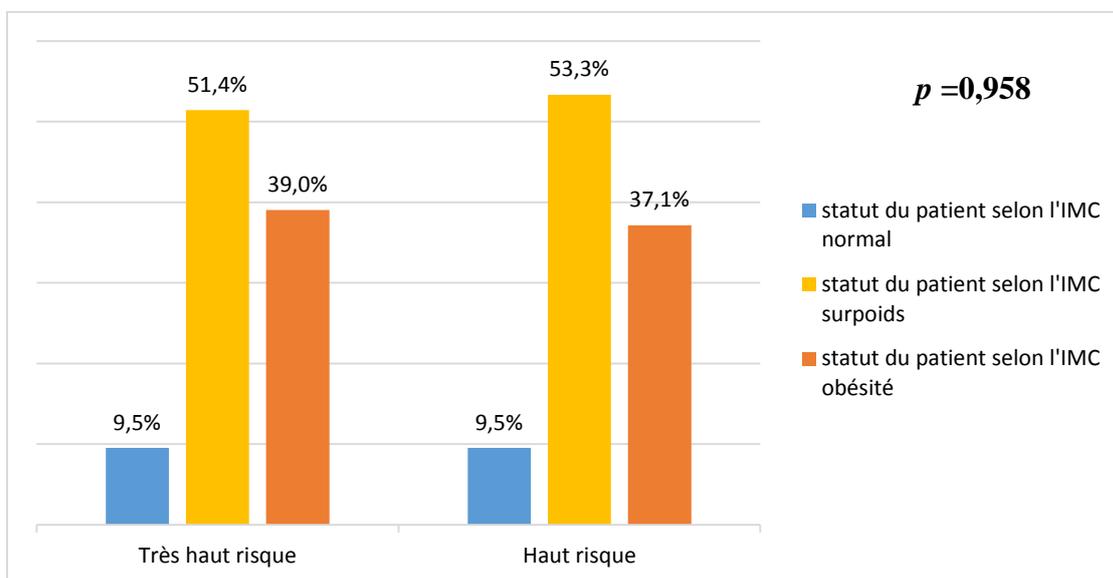


Figure 31: Répartition des patients des deux groupe THR et HR selon leur IMC.

Périmètre abdominal :

Dans le groupe THR la moyenne du périmètre abdominal chez les hommes était de $98,48 \pm 9,5$ cm et chez les femmes de $93,95 \pm 11,9$ cm, pour le groupe HR la moyenne du périmètre abdominal chez les hommes était de $95,34 \pm 9,48$ cm et chez les femmes de $90,17 \pm 9,89$ cm (différence des moyennes non significative $p=0,101$ chez les hommes et $p=0,081$ chez les femmes) (**Tableau 15**).

Tableau 15: Moyennes du périmètre abdominal selon le sexe dans les deux groupes THR et HR.

Périmètre abdominal		Moyenne (cm)	Écart type (cm)	p
Hommes	Très haut risque	98,48	9,5	0,101
	Haut risque	95,34	9,48	
	Global	97,26	9,57	
Femmes	Très haut risque	93,95	11,9	0,081
	Haut risque	90,17	9,89	
	Global	91,65	10,82	

Le pourcentage de patients avec une obésité abdominale était de 50,5% (53 patients) dans le groupe THR et 49,5% (52 patients) dans le groupe HR (différence non significative $p = 0,890$) (**Figure 32**).

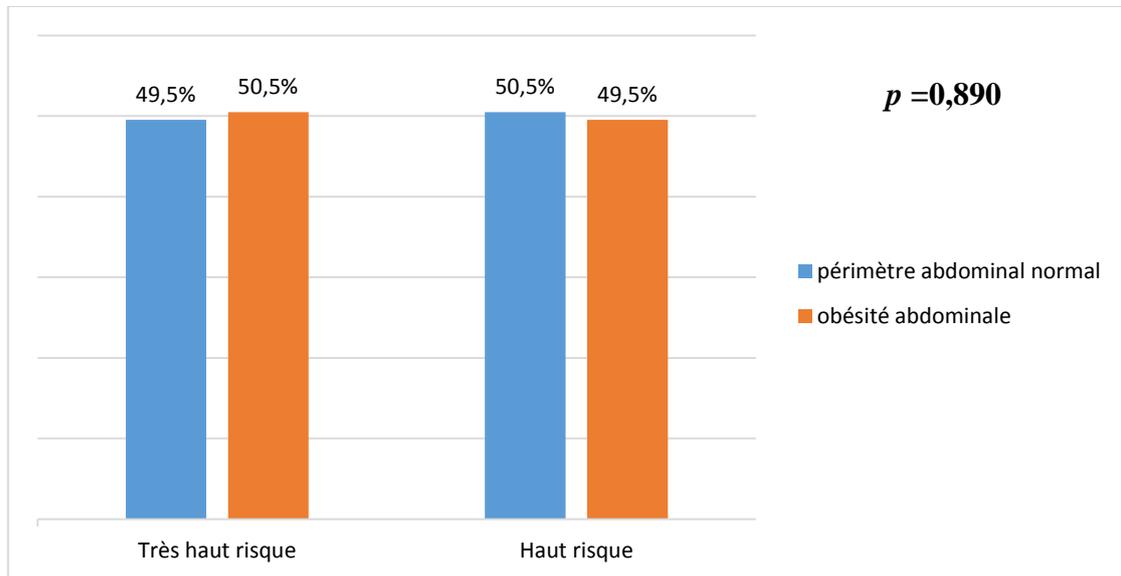


Figure 32: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon leur périmètre abdominal.

Sédentarité :

Dans notre échantillon, nous avons retrouvé 39 patients sédentaires (18,6%). La sédentarité est retrouvée chez 26 patients du groupe THR (24,8%) et 13 patients du groupe HR (12,4%) (différence significative $p=0,021$) (**Figure 33**).

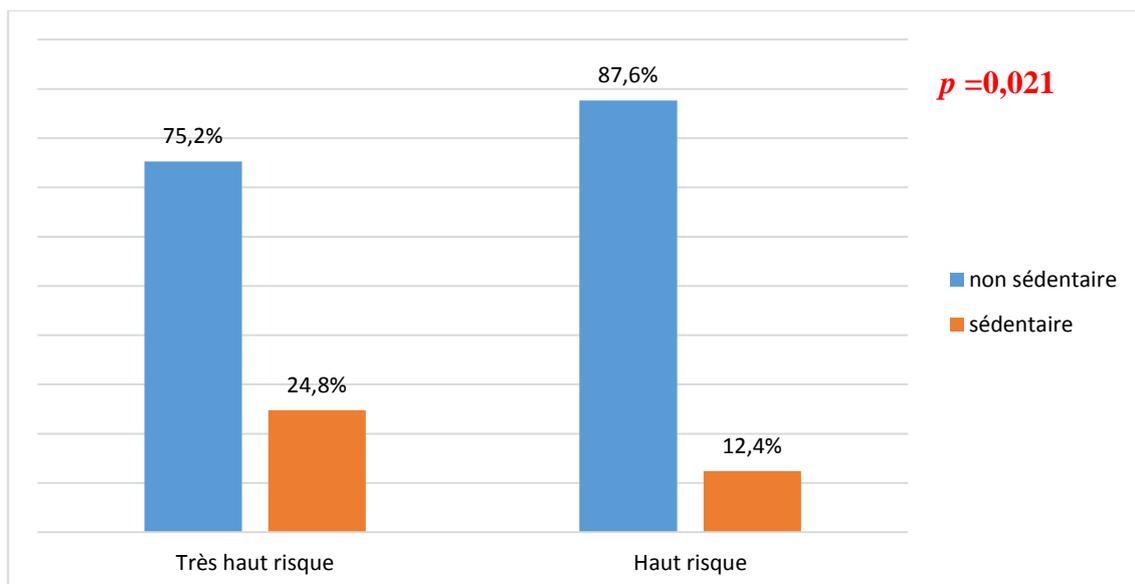


Figure 33: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la sédentarité.

Les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce :

Dans le groupe THR, on retrouve 14,3% d'antécédents familiaux de maladie CV précoce (chez 15 patients), alors que ce taux est à 19% dans le groupe HR (chez 20 patients), mais cette différence reste statistiquement non significative ($p=0,355$) (**Figure 34**).

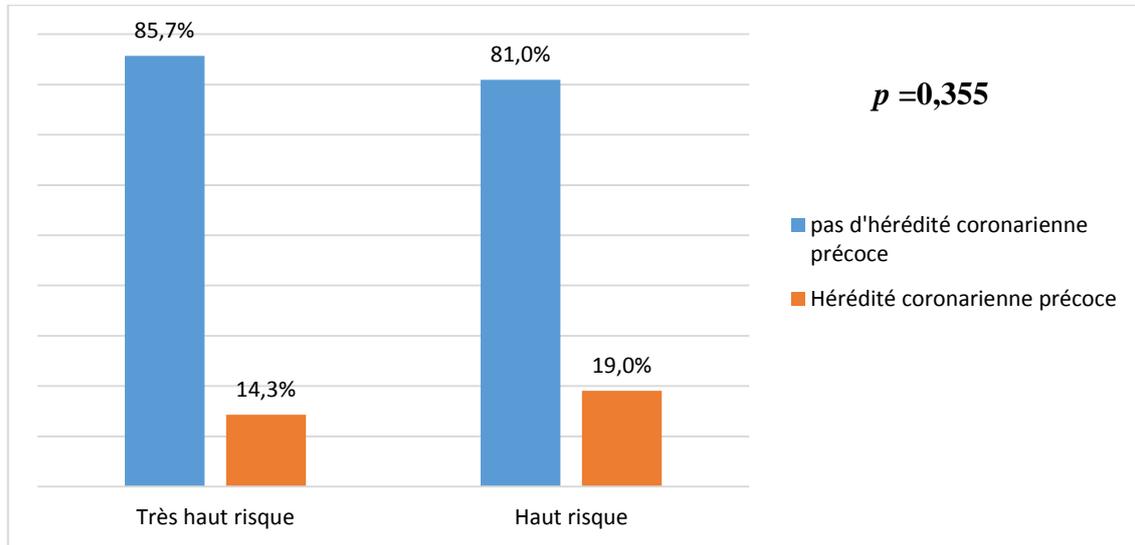


Figure 34: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces.

Tabagisme :

Le taux de tabagisme dans notre échantillon était de 11% (23 patients), 17 patients du groupe THR (16,2%) et 6 patients du groupe HR (5,7%), cette différence est statistiquement significative ($p=0,015$) (**Figure 35**).

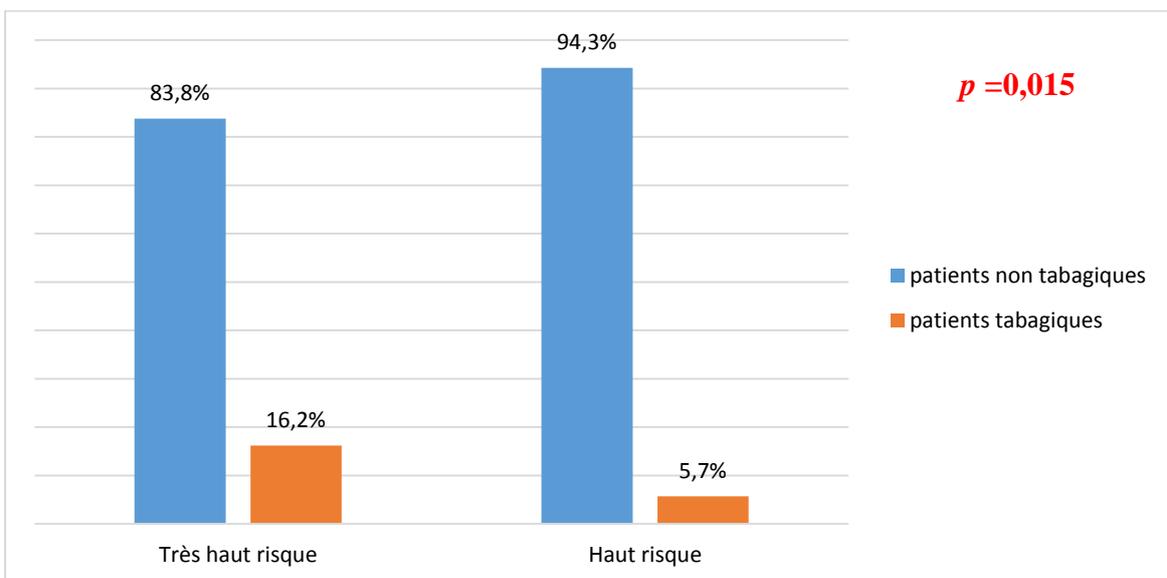


Figure 35: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon le statut tabagique.

Hypertension artérielle :

L'HTA touchait 79,5% des patients de notre échantillon (167 patients), elle est retrouvée dans 75,2% des patients du groupe THR (79 patients) et 83,8% du groupe HR (88 patients), cette différence est statistiquement non significative ($p=0,124$) (**Figure 36**).

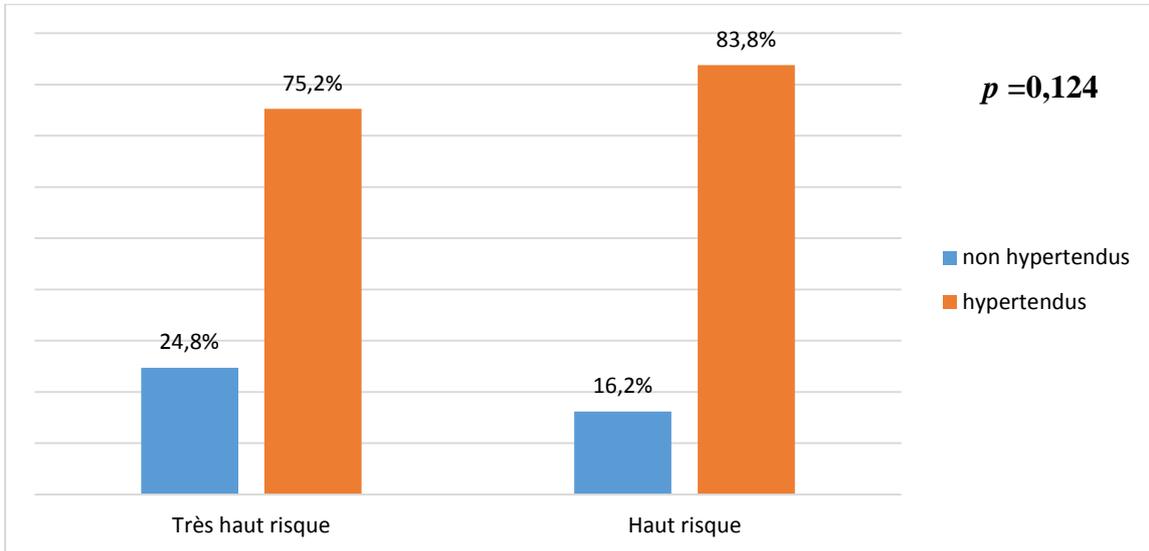


Figure 36: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence d'hypertension artérielle.

Dyslipidémie :

Nous avons retrouvé une dyslipidémie chez 73 patients du groupe THR (69,5%) vs 14 patients du groupe HR (13,3%) (différence significative $p < 0,001$) (**Figure 37**).

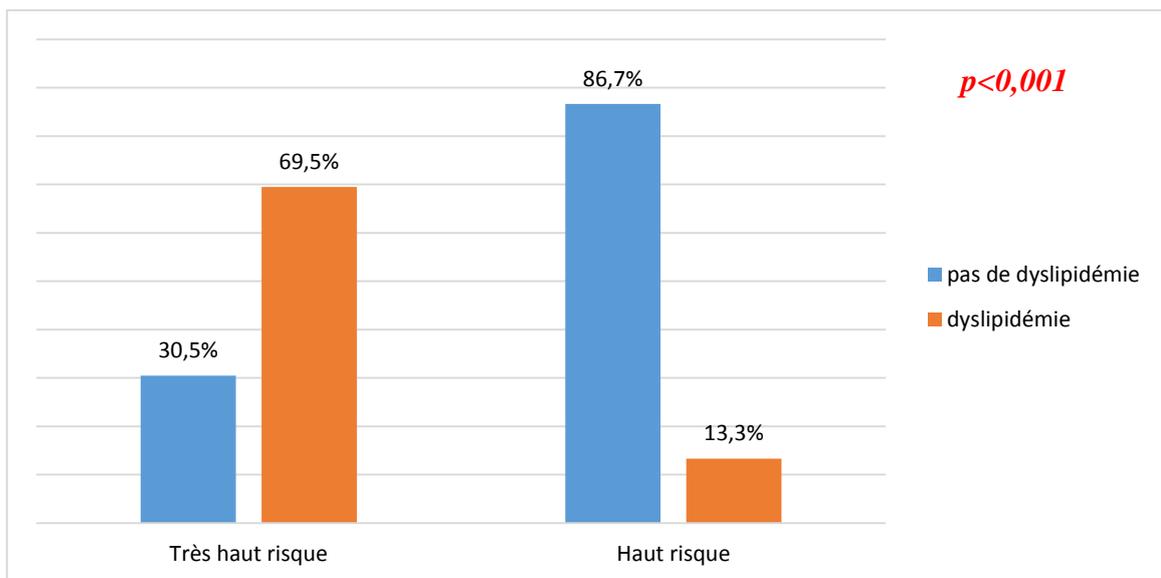


Figure 37: Répartition des patients des deux groupes selon la présence de dyslipidémie.

La moyenne du taux de cholestérol total dans le groupe THR est de $2,02 \pm 0,29$ g/l, dans le groupe HR elle est de $1,57 \pm 0,26$ g/l (différence significative $p < 0,001$) (**Tableau 16**).

Tableau 16: Moyennes du cholestérol total dans les deux groupes THR et HR.

Cholestérol total	Moyenne (g/l)	Ecart type (g/l)	<i>p</i>
Très haut risque	2,02	0,29	<0.001
Haut risque	1,57	0,26	
Global	1,80	0,35	

Pour la moyenne de l'HDLc, elle est de $0,46 \pm 0,11$ g/l dans le groupe THR et de $0,53 \pm 0,10$ g/l dans le groupe HR (différence des moyennes significative $p < 0,001$) (**Tableau 17**).

Tableau 17: Moyennes de l'HDL choletérol dans les deux groupes THR et HR.

HDLc	Moyenne (g/l)	Ecart type (g/l)	<i>p</i>
Très haut risque	0,46	0,11	<0.001
Haut risque	0,53	0,10	
Global	0,49	0,11	

5.1.5. La micro angiopathie :

Rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique touchait 64 patients de notre échantillon (30,5%), elle est retrouvée chez 52 patients du groupe THR (49,5%) et uniquement chez 12 patients du groupe HR (11,4%) (différence significative $p < 0,001$) (**Figure 38**).

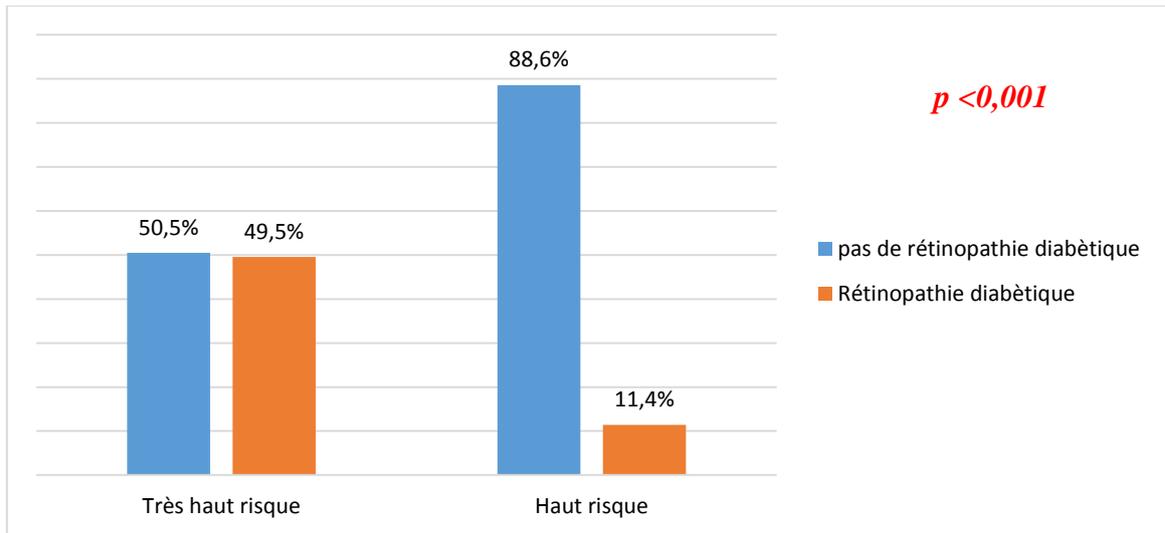


Figure 38: Répartition des patients dans les deux groupes THR et HR selon la présence de rétinopathie diabétique.

Néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique touchait 36 patients de notre échantillon (17,1%), elle est retrouvée chez 34 patients du groupe THR (32,4%) et uniquement chez 2 patients du groupe HR (1,9%) (différence significative $p < 0,001$) (**Figure 39**).

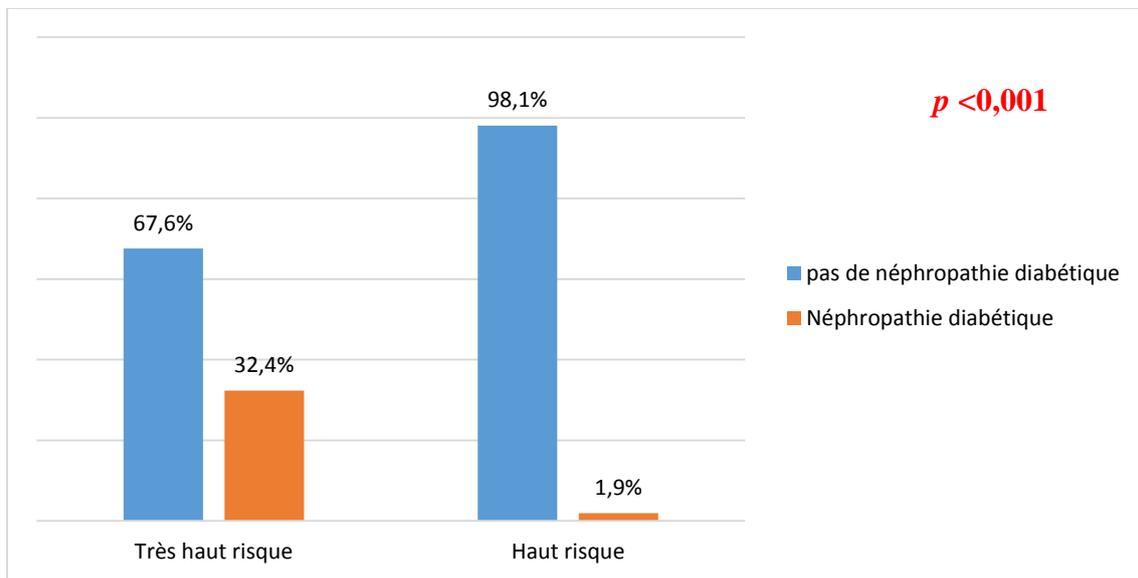


Figure 39: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence ou l'absence de néphropathie diabétique.

La moyenne du DFG était de $73,04 \pm 20,10$ ml/min/1,73m² dans le groupe THR et de $90,48 \pm 16,88$ ml/min/1,73m² dans le groupe HR (différence significative $p < 0,001$) (**Tableau 18**).

Tableau 18: Moyennes du débit de filtration glomérulaire des patients des deux groupes THR et HR.

DFG	Moyenne (ml/min/1,73m ²)	Ecart type (ml/min/1,73m ²)	<i>p</i>
Très haut risque	73,04	20,10	<0.001
Haut risque	90,48	16,88	
Global	81,76	20,47	

La moyenne de la protéinurie était de 103,79±83,3 mg/24h dans le groupe THR et de 43,14±44,11 mg/24h dans le groupe HR (différence significative $p < 0,001$) (**Tableau 19**).

Tableau 19: Moyennes de la protéinurie des 24h des patients des deux groupes THR et HR.

Protéinurie	Moyenne (mg/24h)	Ecart type (mg/24h)	<i>p</i>
Très haut risque	103,79	85,30	<0.001
Haut risque	43,14	44,11	
Total	73,46	74,25	

Neuropathie autonome :

La neuropathie autonome touchait 31 patients de notre échantillon (14,8%), elle est retrouvée chez 27 patients du groupe THR (25,7%) et uniquement chez 4 patients du groupe HR (3,8%) (différence significative $p < 0,001$) (**Figure 40**).

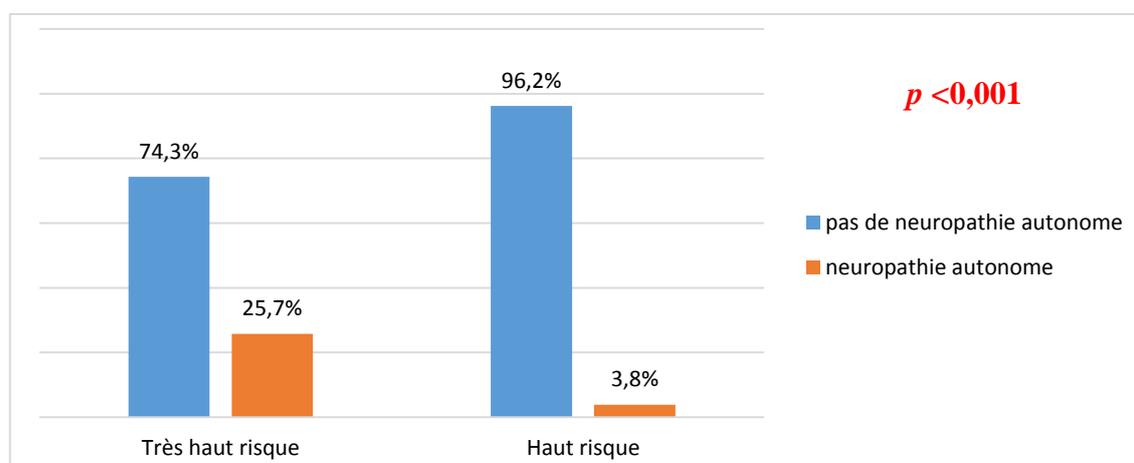


Figure 40: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence de neuropathie autonome.

5.1.6. Antécédent de maladie cardiovasculaire :

Dans notre échantillon nous avons recensé 44 patients qui ont des antécédents de MCV, bien évidemment ce critère n'était présent que chez les patients du groupe THR et représente 41,9% de l'ensemble des patients de ce groupe (**Figure 41**).

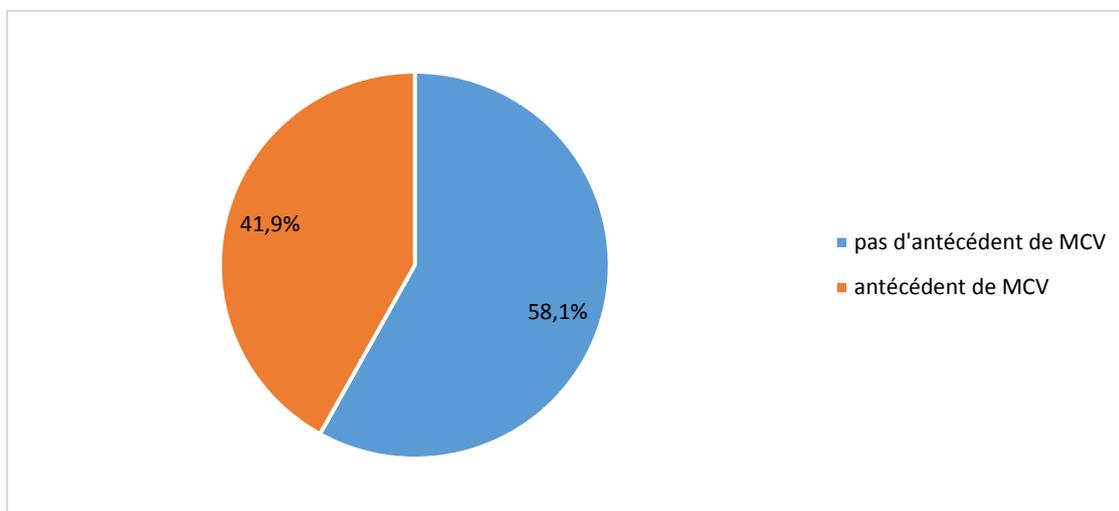


Figure 41: Répartition des patients du groupe THR selon la présence de maladie cardiovasculaire connue.

5.1.7. Score de risque de morbi-mortalité CV sur 10 ans :

Nous avons utilisé le SCORE 2-Diabetes chez 82,4% de l'ensemble des patients, pour le reste des patients avec un âge ≥ 70 ans nous avons utilisé le SCORE 2-OP pour l'estimation de la morbi-mortalité CV.

La moyenne du résultat du score de risque était de $33,42 \pm 8,96$ % sur 10 ans pour le groupe THR et de $17,17 \pm 2,77$ % sur 10 ans pour le groupe HR ($p < 0,001$) (**Tableau 20**).

Tableau 20: Moyennes du Score de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire sur 10 ans pour les patients des deux groupes THR et HR.

Score de risque CV	Moyenne (%/10ans)	Ecart type (%/10ans)	<i>p</i>
Très haut risque	33,42%	8,96%	<0,001
Haut risque	17,17%	2,77%	
Global	25,29%	10,49%	

5.1.8. Exploration :

ECG de repos :

L'ECG de repos était pathologique chez 72 patients (32,38% des patients), 68 faisaient partie du groupe THR et 4 du groupe HR.

Pour les 4 patients du groupe HR il s'agissait exclusivement de BBG.

Pour les 68 patients du groupe THR, les anomalies ECG étaient réparties comme suit : 15 sous décalage du segment ST, 20 avec anomalie de l'onde T, 32 avec signe de nécrose et enfin 1 seul BBG (**Figure 42**).

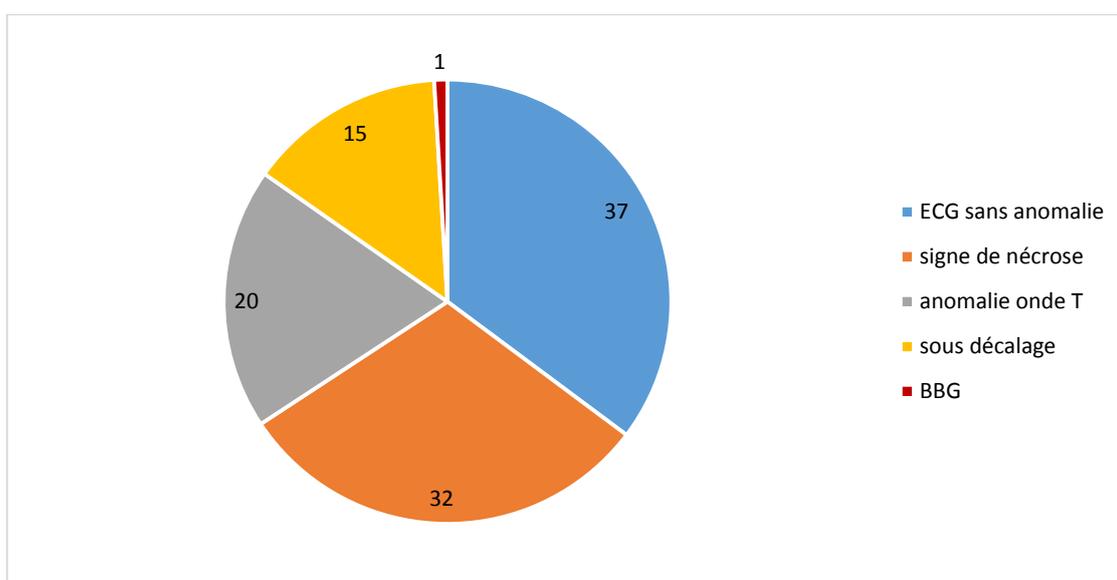


Figure 42: Répartition des résultats ECG des patients du groupe THR.

Échographie cardiaque :

Dans notre échantillon, nous avons retrouvé chez 94 patients une anomalie à l'échographie cardiaque (44,8%), ces anomalies étaient présentes chez 55 patients THR (52,4%) et chez 39 patients HR (37,1%), cette différence est statistiquement non significative ($p=0,260$).

Les anomalies de l'échographie cardiaque retrouvées chez les patients de l'échantillon globale étaient réparties comme suit : 51 patients avec trouble de la cinétique, 36 patients souffrant d'HVG et 7 patients avec une dilatation cavitaire (**Figure 43**).

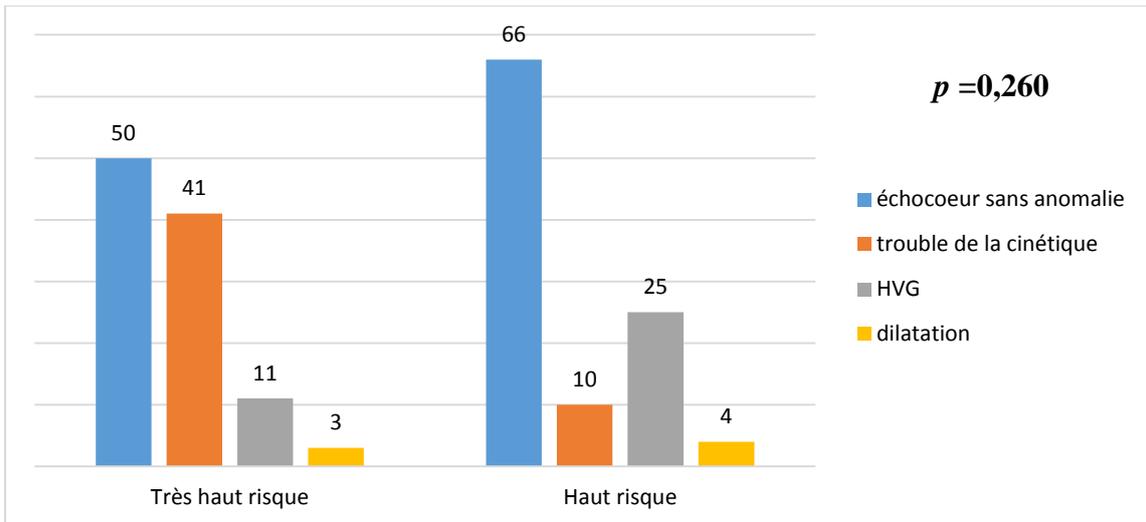


Figure 43: Répartition des résultats de l'échographie cardiaque chez les patients des deux groupes THR et HR.

5.2. Étude analytique :

5.2.1. Résultats de la TSMP dans le diagnostic de l'IMS :

Test de stimulation :

Pour la réalisation de la TSMP, le test de stimulation utilisé était : l'épreuve d'effort chez 170 patients (81%) et le stress pharmacologique chez 40 patients (19%) (**Figure 44**).

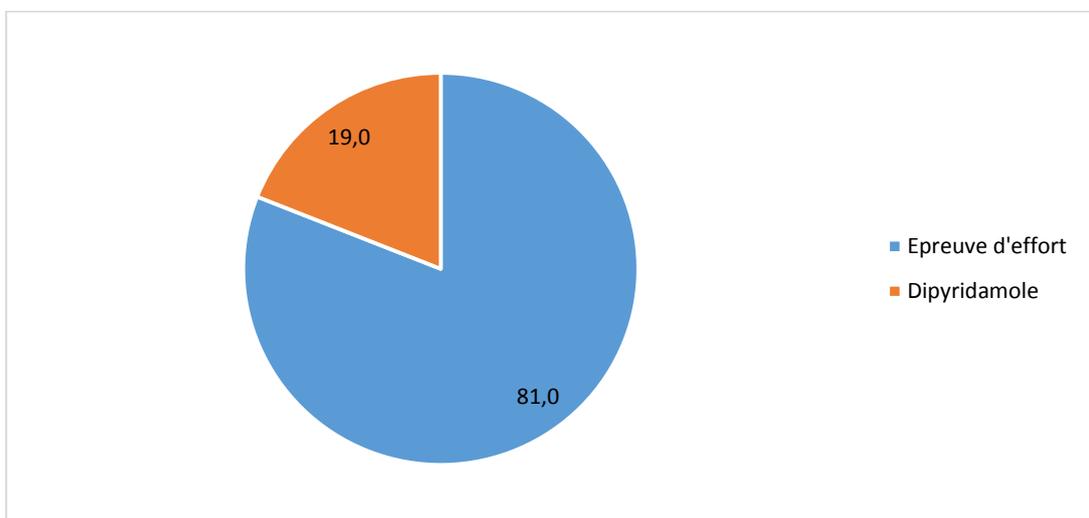


Figure 44: Répartition des types de test de stimulation.

Chez les 170 patients qui ont fait l'épreuve d'effort, 155 ont eu une épreuve d'effort maximale (91,2% des EE).

Sur l'ensemble des tests de stimulation, 40 sont revenus positifs cliniquement (19%) et 56 positifs électriquement (26,7%) avec 23 patients positifs cliniquement et électriquement (11%).

Le test de stimulation était positif cliniquement ou électriquement chez 37 patients du groupe THR (35,23%) et chez 34 patients HR (32,38%), cette différence entre les résultats des deux groupes est statistiquement non significative ($p=0,611$) (**Figure 45**).

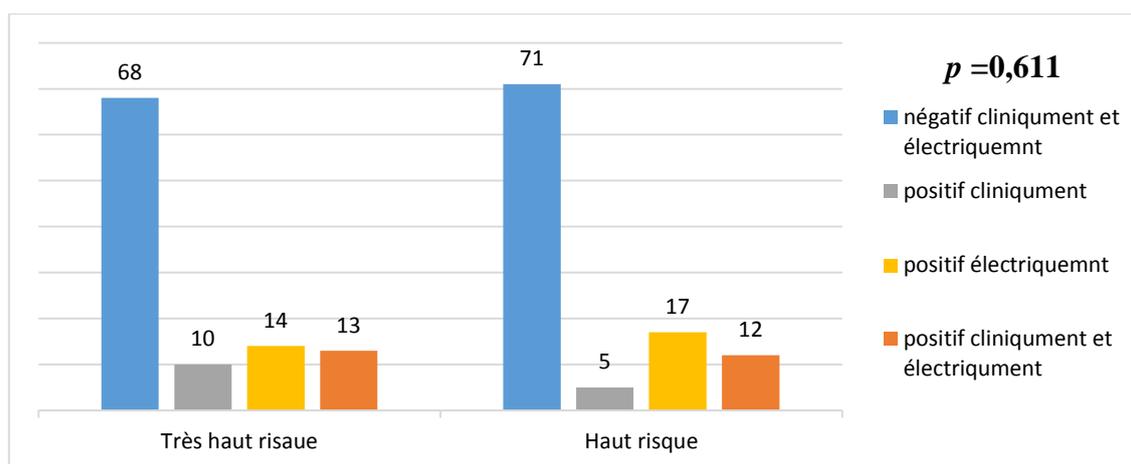


Figure 45: Répartition des résultats des tests de stimulation pour les patients des deux groupes THR et HR.

Analyse perfusionnelle :

Dans notre échantillon, nous avons retrouvé une anomalie perfusionnelle au stress réversible au repos chez 51 patients (24,28%) : 42 patients du groupe THR (40%) et 9 patients du groupe HR (8,57%) (Différence significative $p<0,001$).

L'étendue de ces anomalies était de $4,1\pm 1,76$ segments en moyenne chez les patients du groupe THR, et $2,53\pm 1,84$ segments en moyenne chez les patients du groupe HR (différence significative $p=0,003$) (**Tableau 21**).

Tableau 21: Moyennes de l'étendue des anomalies perfusionnelles dans les deux groupes THR et HR.

Étendue des anomalies perfusionnelles	Moyenne (segments)	Ecart type (segments)	Minimum (segments)	Maximum (segments)	<i>p</i>
Très haut risque	4,1	1,76	1	8	
Haut risque	2,53	1,84	1	7	0,003
Global	3,83	1,86	1	8	

Parmi les ischémies retrouvées dans le groupe THR, on retrouve : 5 ischémies limitées (11,9%), 14 ischémies modérées (33,3%) et 23 ischémies étendues (54,8%). Pour le groupe HR on retrouve : 4 ischémies limitées (44,4%), 3 ischémies modérées (33,3%) et 2 ischémies étendues (22,2%) (Différence significative entre les deux groupes $p=0,049$) (**Figure 46**).

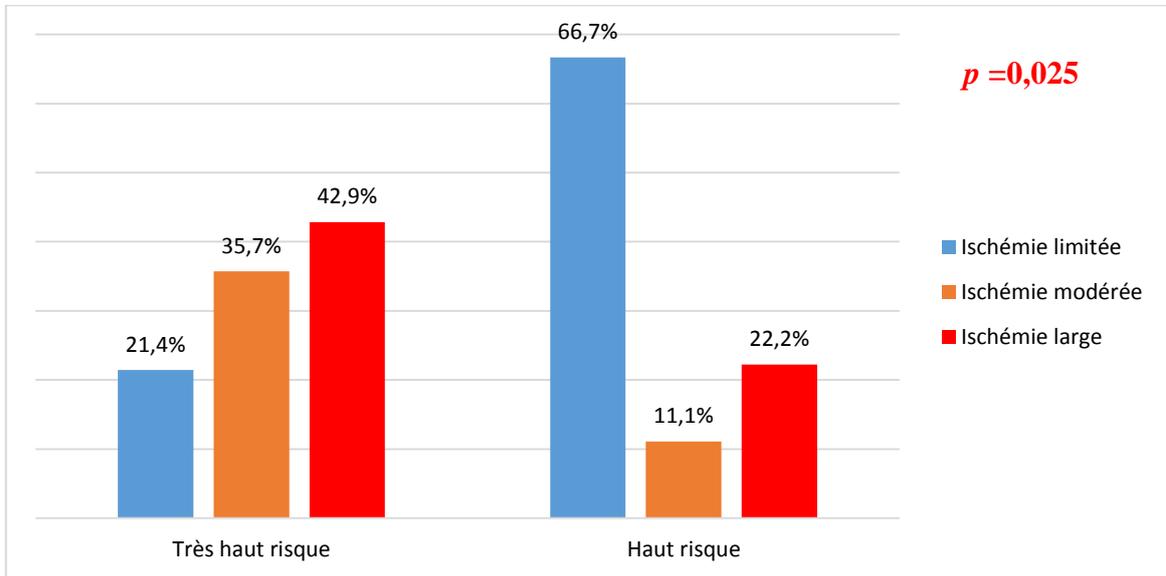


Figure 46: Répartition de la sévérité de l'ischémie dans les deux groupes THR et HR.

Les territoires les plus touchés par ces anomalies étaient : l'inféro-latéral chez 13 patients (25,5%), l'antéro-septo-apical chez 8 patients (15,5%) et l'apical chez 6 patients (11,8%) (**Figure 47**).

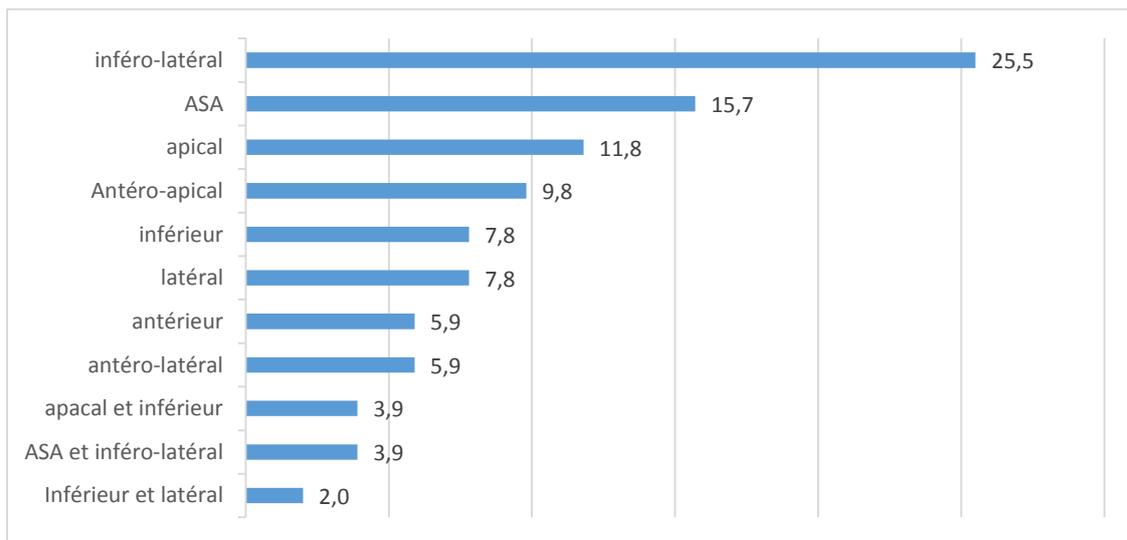


Figure 47: Répartition des territoires d'ischémie.

Analyse du Gated-SPECT :

L'exploitation du Gated-SPECT a permis de retrouver 73 patients présentant une anomalie de la cinétique pariétale et de l'épaississement systolique (34,7%) : 62 dans le groupe THR (59%) et 11 dans le groupe HR (10,5%) (différence significative $p < 0,001$) (**Figure 48**).

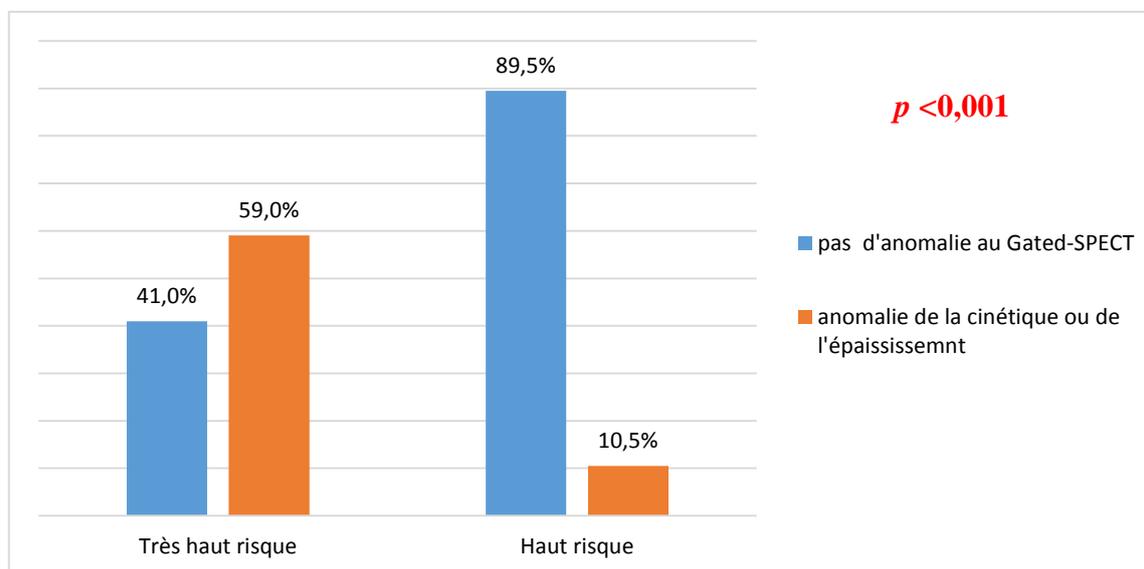


Figure 48: Répartition des résultats du Gated-SPECT dans les deux groupes THR et HR selon la présence d'anomalie de la cinétique ou de l'épaississement systolique.

Sur les 51 patients qui présentaient une IMS, 39 (76,5%) avaient une anomalie de la cinétique et 43 (84,3%) avaient un défaut d'épaississement systolique (différence statistiquement significative pour ces deux variables entre patients avec IMS et sans IMS $p < 0,001$) (**Figure 49**).

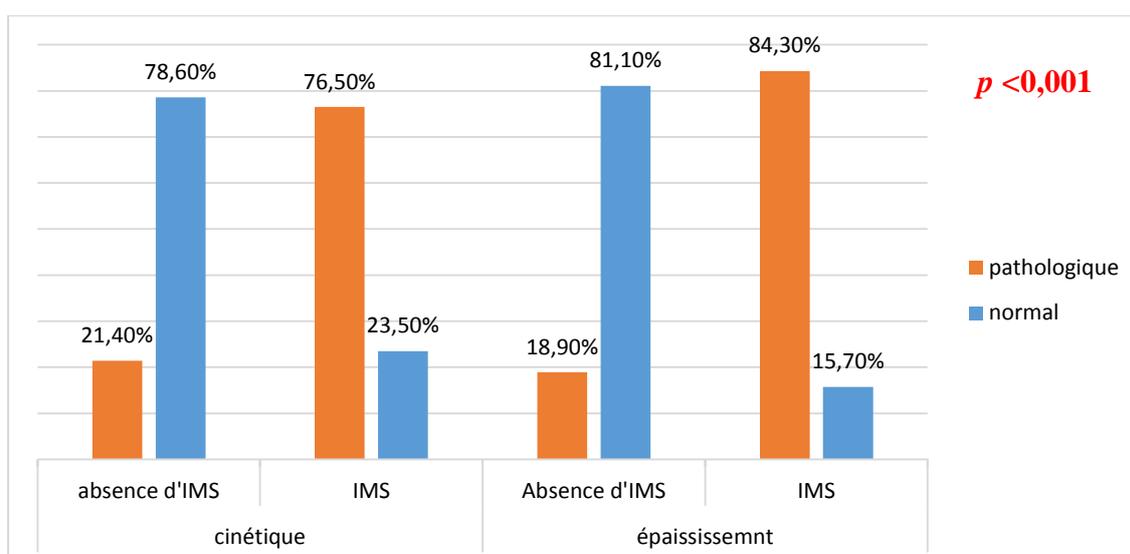


Figure 49: Répartition des anomalies de la cinétique et de l'épaississement au Gated-SPECT chez les patients avec et sans IMS.

La moyenne du volume télé systolique post stress était de $60,81 \pm 38,2$ ml/1,73m² pour les hommes et $27,53 \pm 22,75$ ml/1,73m² pour les femmes, la moyenne du VTS de repos était de $65,06 \pm 38,13$ ml/1,73m² pour les hommes et $39,41 \pm 28,43$ ml/1,73m² pour les femmes.

La moyenne du volume télé diastolique post stress était de $112,61 \pm 41,27$ ml/1,73m² pour les hommes et $70,7 \pm 28,58$ ml/1,73m² pour les femmes, la moyenne du VTD de repos était de $117,94 \pm 40,64$ ml/1,73m² pour les hommes et $88,56 \pm 35,94$ ml/1,73m² pour les femmes.

La moyenne de la FEVG post stress était de $49,9 \pm 13,87\%$ chez les hommes et $64,87 \pm 12,49\%$ chez les femmes, la moyenne de la FEVG de repos était de $47,65 \pm 14,07\%$ chez les hommes et $59,59 \pm 14,55\%$ chez les femmes.

Le VTS post stress était pathologique chez 37 patients (17,6%) : 30 patients du groupe THR (28,6%) et 7 patients du groupe HR (6,7%) (différence significative $p < 0.001$).

Le VTD post stress était pathologique chez 30 patients (14,3%) : 23 patients du groupe THR (21,9%) et 7 patients du groupe HR (6,7%) (différence significative $p = 0.002$).

La FEVG post stress était pathologique chez 25 patients (11,9%) : 21 patients du groupe THR (20%) et 4 patients du groupe HR (3,8%) (différence significative $p < 0.001$) (**Figure 50**).

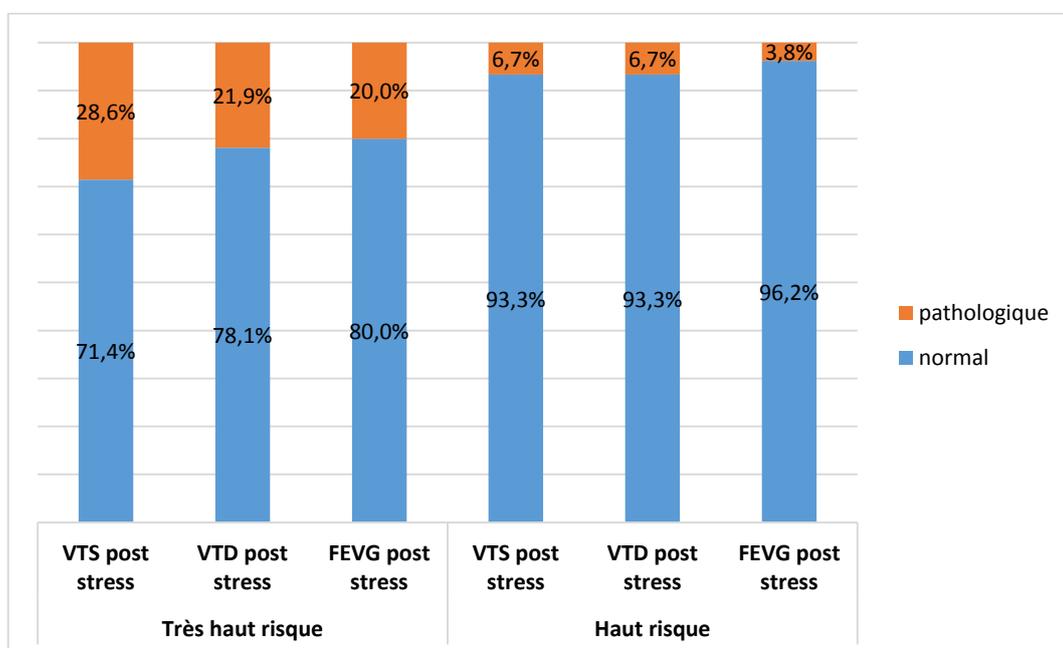


Figure 50: Répartition des paramètres quantitatifs du Gated-SPECT post stress (VTS, VTD et FEVG) dans les deux groupes THR et HR selon leur statut pathologique.

La comparaison entre les paramètres quantitatifs du Gated-SPECT entre les deux groupes THR et HR retrouve des différences significatives entre les deux groupes en post stress et des différences non significatives au repos (**Tableau 22**).

Tableau 22: Paramètres quantitatifs du Gated-SPECT en post stress et au repos dans les deux groupes THR et HR.

Paramètre	Groupe	Moyenne	Écart type	p
VTS post stress (ml/1,73m ²)	THR	54,39	40,75	<0,001
	HR	33,95	25,77	
	Global	44,17	35,52	
VTS repos (ml/1,73m ²)	THR	56,04	39,03	0,746
	HR	58,71	31,97	
	Global	56,75	37,15	
VTD post stress (ml/1,73m ²)	THR	101,98	45,47	<0,001
	HR	81,33	33,52	
	Global	91,66	41,17	
VTD repos (ml/1,73m ²)	THR	105,94	42,44	0,308
	HR	115,29	38,19	
	Global	108,43	41,38	
FEVG post stress (%)	THR	52,66	16,60	<0,001
	HR	62,11	11,85	
	Global	57,39	15,15	
FEVG repos (%)	THR	51,56	16,66	0,961
	HR	51,39	10,60	
	Global	51,51	15,23	

Une baisse de la FEVG post stress par rapport à celle du repos supérieure à 10 points est retrouvée chez 9 patients (4,3%), les 9 patients faisaient partie du groupe THR et 8 d'entre eux présentaient une IMS.

A noter qu'aucun patient de l'étude n'a présenté de TID (dilatation ischémique transitoire) significatif.

5.2.2. Évaluation du dépistage de l'ischémie myocardique chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant la TSMP :

Dans notre échantillon, la TSMP a permis de faire le diagnostic chez 51 patients avec IMS (24,3% de positifs), 42 patients faisaient partie du groupe THR (40% de positifs) et 9 du groupe HR (8,6% de positifs) cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$) (Figure 51).

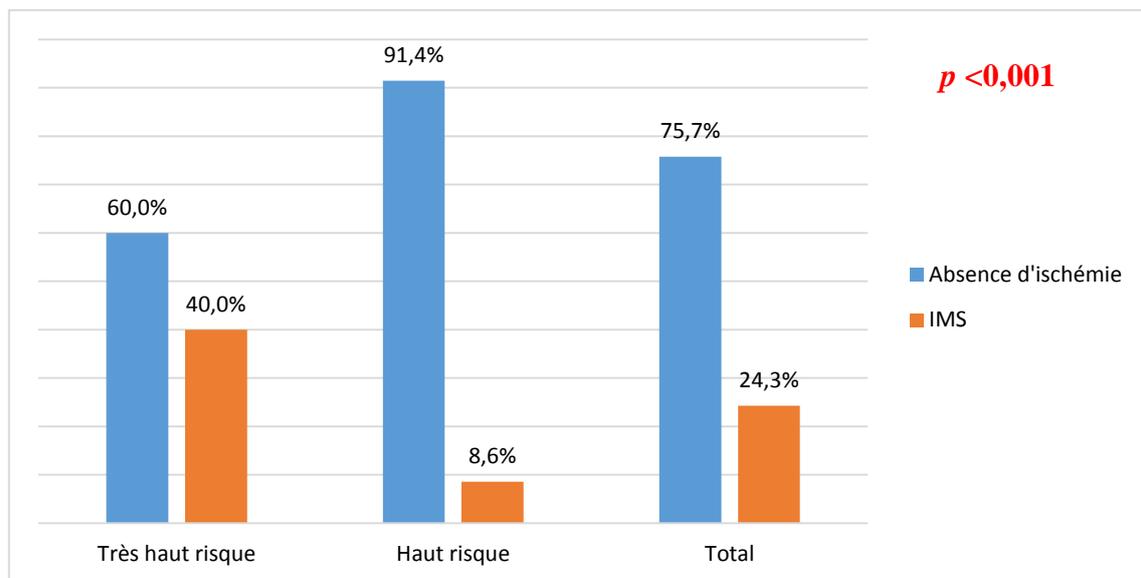


Figure 51: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la présence ou l'absence d'IMS.

En classant les ischémies retrouvées en catégories selon leur étendue, nous retrouvons les résultats suivants (Figure 52) :

- Les ischémies minimales ou limitées (<2 segments) : 9 patients de l'échantillon total (4,28%) avec 5 patients du groupe THR (4,76%) et 4 du groupe HR (3,81%).
- Les ischémies modérée (2 à 3 segments) : 17 patients de l'échantillon total (8,09%) avec 14 patients du groupe THR (13,33%) et 3 patients du groupe HR (2,85%).
- Les ischémies étendues (4 segments ou plus) : 25 patients de l'échantillon total (11,9%) avec 23 patients du groupe THR (21,9%) et 2 patients du groupe HR (1,9%).
- La différence de l'étendue de l'IMS entre les deux groupes THR et HR est statistiquement significative $p=0,049$.

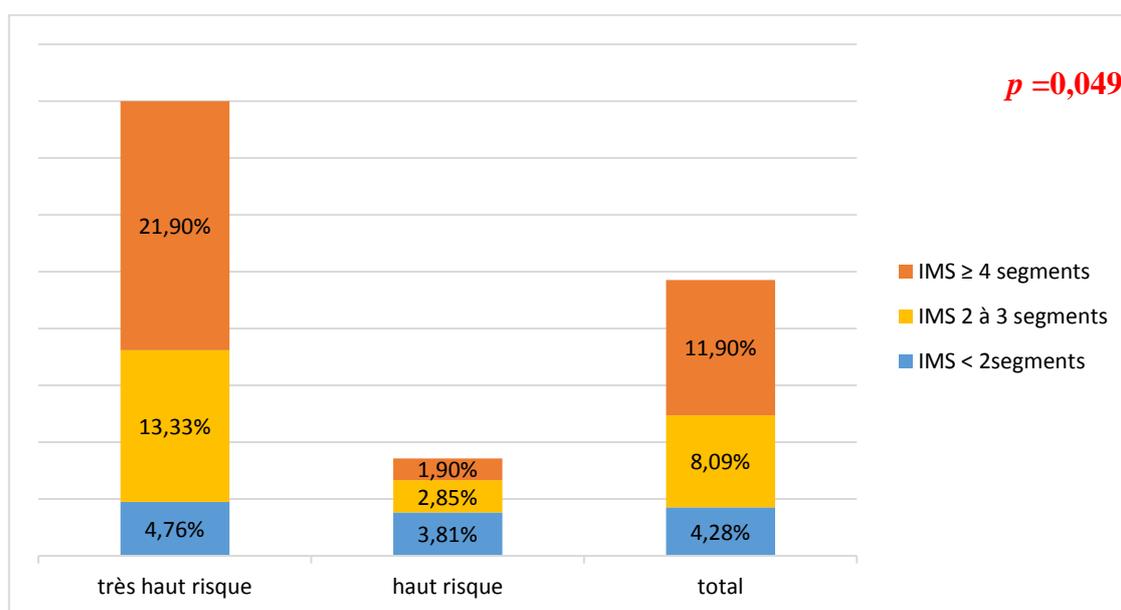


Figure 52: Répartition des IMS dans les deux groupes THR et HR selon leur étendue.

Si on prend en considération uniquement les ischémies nécessitant une exploration coronarographique avec éventuellement revascularisation (étendue $\geq 10\%$ de la surface du VG), la TSMP retrouve :

- Une prévalence de 35,23% d'IMS significatives dans le groupe THR
- Une prévalence de 4,76% d'IMS significatives dans le groupe HR.

5.2.3. Résultats du score calcique :

La moyenne du CAC score retrouvée dans le groupe THR était de $787,17 \pm 1308,43$ UA (minimum 0 UA et maximum 7846 UA), dans le groupe HR elle était de $82,61 \pm 224,82$ UA (minimum 0 UA et maximum 1431 UA), cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$) (**Tableau 23**).

Tableau 23: CAC score dans les deux groupes THR et HR.

CAC score	Moyenne (UA)	Ecart type (UA)	Minimum (UA)	Maximum (UA)	<i>p</i>
Très haut risque	787,17	1308,43	0	7846	
Haut risque	82,61	224,82	0	1431	<0,001
Global	434,89	1000,87	0	7846	

Les catégories de risque selon le CAC score sont réparties comme suit (**Figure 53**) :

- Dans le groupe THR : Très faible risque ≤ 10 UA 13 patients (12,4%), Faible risque [11-100UA] 27 patients (25,7%), intermédiaire [101-400UA] 19 patients (18,1%) et haut risque >400 UA 46 patients (43,8%).
- Dans le groupe HR : Très faible risque ≤ 10 UA 62 patients (59%), Faible risque [11-100UA] 28 patients (26,7%), intermédiaire [101-400UA] 8 patients (7,6%) et haut risque >400 UA 7 patients (6,7%).

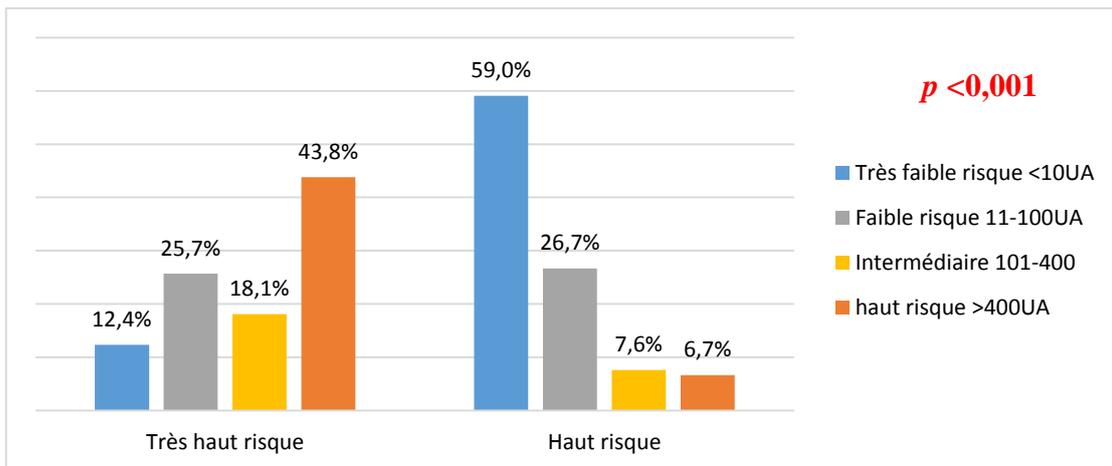


Figure 53: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon les résultats du CAC score.

Le CAC score a permis de reclasser les patients du groupe HR chez 92/105 patients (87,7%) : 7 patients ont été reclassés en très haut risque et 85 patients déclassés en risque modérée (**Figure 54**).

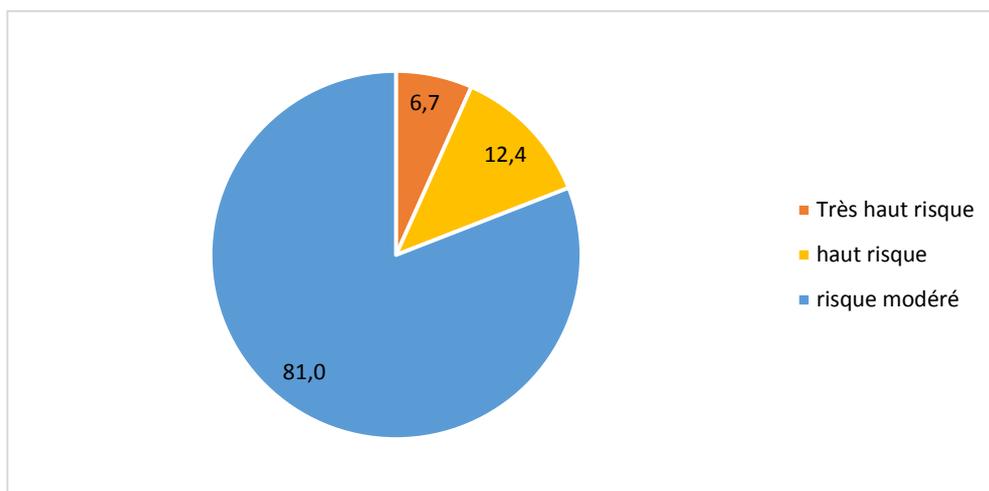


Figure 54: Résultats de la reclassification des patients du groupe HR selon leur CAC score.

Les résultats du dépistage de l'IMS chez les patients du groupe HR après la reclassification étaient :

- Chez les patients très haut risque : 2/7 (28,57%) patients avec IMS.
- Chez les patients haut risque : 3/13 (23,07%) patients avec IMS.
- Chez les patients à risque modéré : 4/85 (4,7%) patients avec IMS.

Cette différence de pourcentage est significative avec un $p=0,013$ et une augmentation de risque avec un Odds Ratio de 3,164 (IC95% [1,311-7,635]) (**Figure 55**).

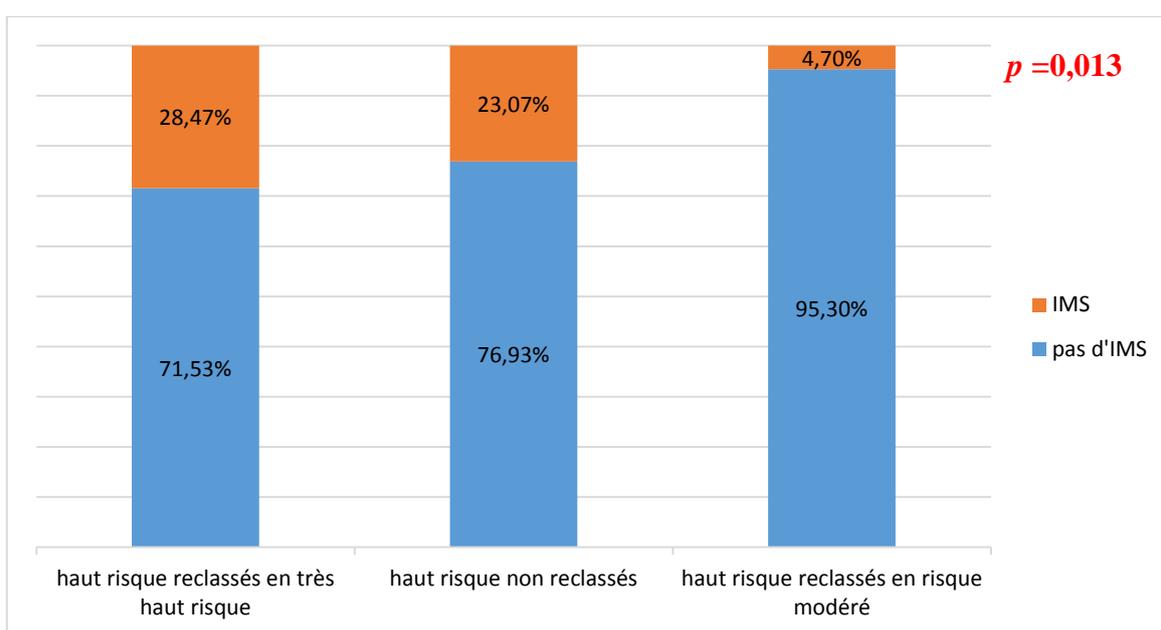


Figure 55: résultat du dépistage de l'IMS dans le groupe HR après reclassification par catégories du CAC score.

Dans le groupe THR, une IMS a été retrouvée chez 15,4% des patients avec CAC score <10UA (2/13 patients), 40,7% des patients avec CAC score entre 11-100UA (11/27 patients), 52,6% de patients avec CAC score entre 101-400 UA (10/19 patients) et 41,3% des patients avec CAC score >400 UA (19/46 patients), ces différences ne sont pas statistiquement significatives $p=0,205$ (**Figure 56**).

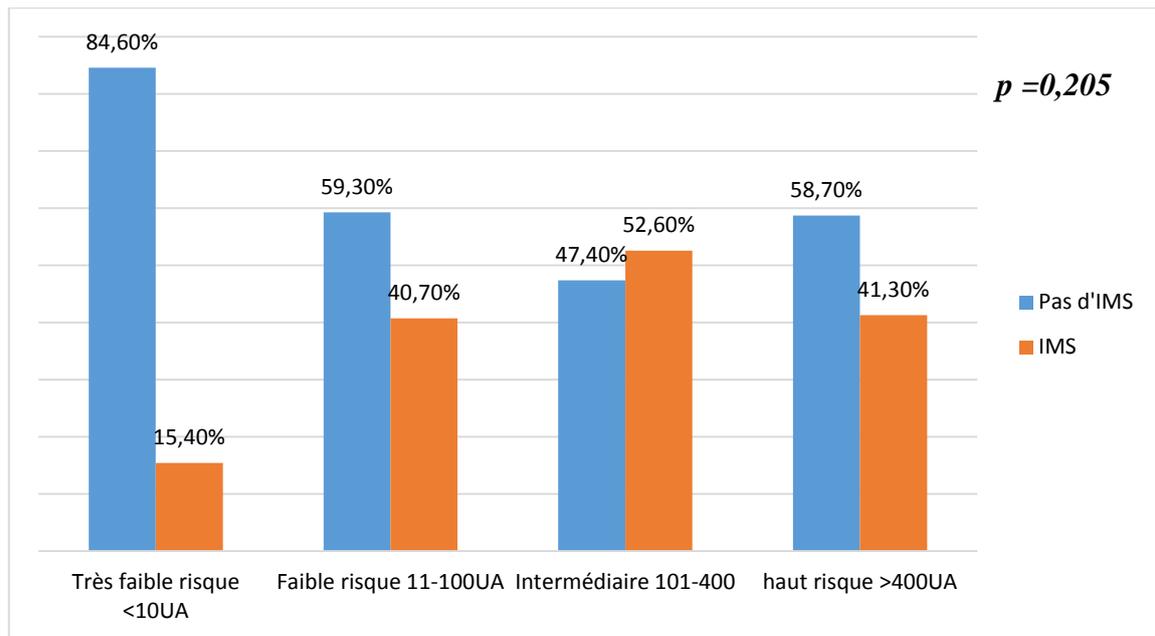


Figure 56: Répartition des patients du groupe THR avec et sans IMS selon les catégories de risque du CAC score.

Dans le groupe HR, une IMS a été retrouvée chez 3,2% des patients avec CAC score <10UA (2/62 patients), 10,7% des patients avec CAC score entre 11-100UA (3/28 patients), 25% de patients avec CAC score entre 101-400 UA (2/8 patients) et 28,6% des patients avec CAC score >400 UA (2/7 patients), ces différences sont statistiquement significatives $p=0,033$ (Figure 57).

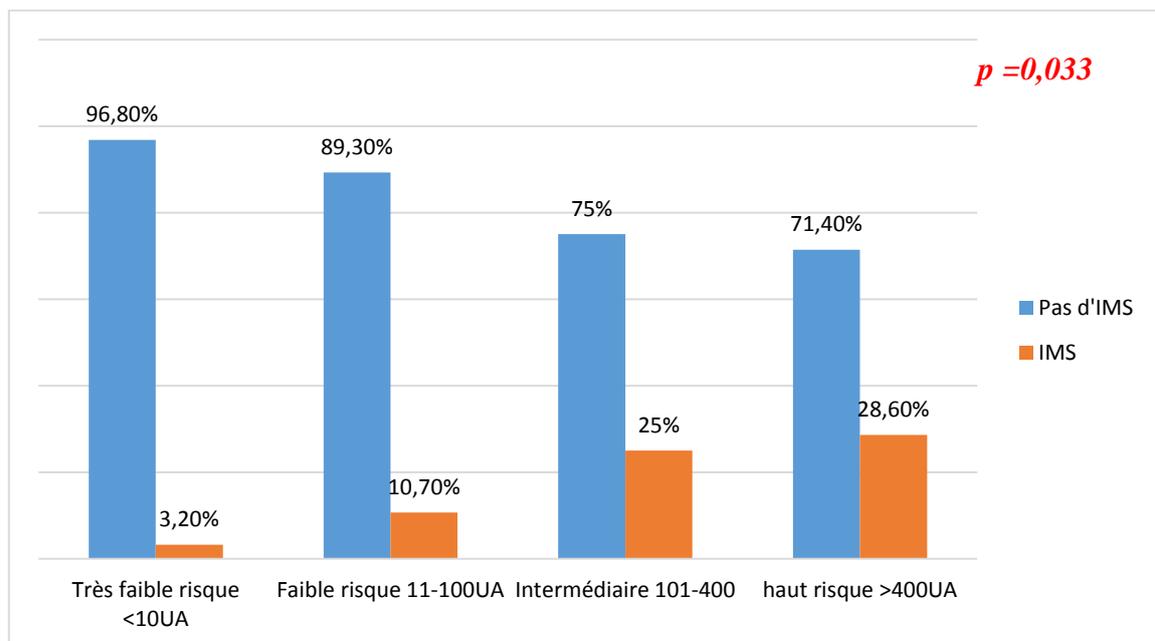


Figure 57: Répartition des patients du groupe HR avec et sans IMS selon les catégories de risque du CAC score.

5.2.4. Caractéristiques cliniques des patients selon la présence d'IMS :

Age :

La moyenne d'âge chez les patients avec IMS était de $63,25 \pm 8,24$ ans et les patients sans IMS de $60,92 \pm 8,78$ ans, la différence des moyenne est non significative $p=0,096$ (Tableau 24).

Tableau 24: Moyennes d'âge des patients selon la présence ou l'absence d'IMS.

Age	Moyenne (ans)	Ecart type (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)	<i>p</i>
IMS	63,25	8,239	47	78	0,096
Pas d'IMS	60,92	8,785	37	87	

Sexe :

Dans notre échantillon, l'IMS a été retrouvée chez 31 hommes (29,5%) et 20 femmes (19%), de même les patients présentant une IMS sont répartis en 60,8% d'hommes et 39,2% de femmes mais cette différence reste statistiquement non significative $p = 0,077$ (Figure 58).

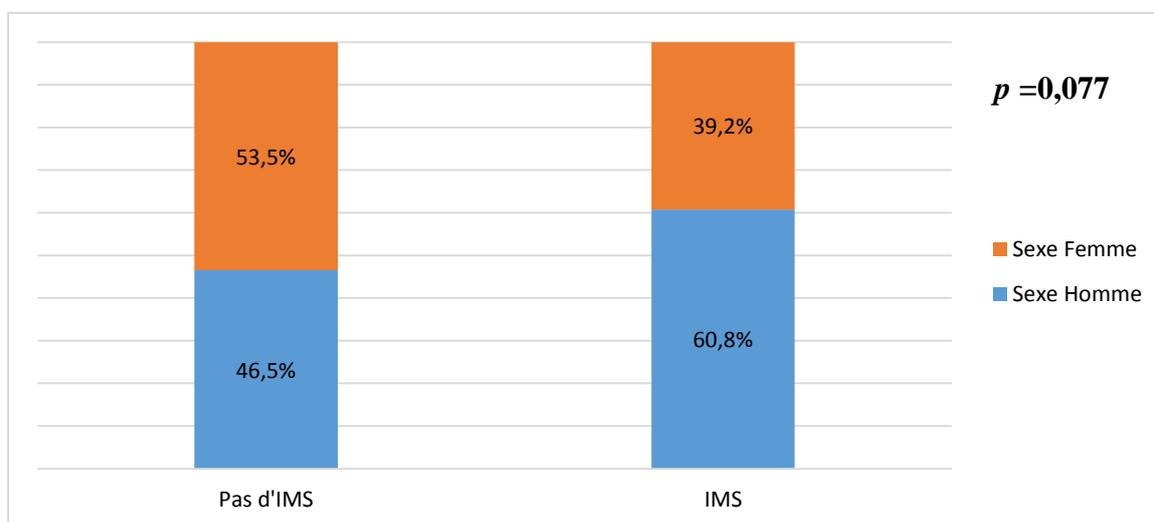


Figure 58: Répartition des patients avec et sans IMS selon le sexe.

Ancienneté du diabète :

La moyenne de l'ancienneté du diabète chez les patients avec IMS était de $11,8 \pm 5,98$ ans et chez les patients sans IMS de $11,65 \pm 6,83$ ans, pas de différence significative avec $p=0,889$ (Tableau 25).

Tableau 25: Moyennes de l'ancienneté du diabète chez les patients avec et sans IMS.

Ancienneté du diabète	Moyenne (ans)	Ecart type (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)	<i>p</i>
IMS	11,80	5,98	2	32	0,889
Pas d'IMS	11,65	6,83	1	40	

Taux d'HbA1c :

Chez les patients avec IMS on retrouve 86,3% de patients avec une HbA1c élevée >7% (44 patients) alors que chez les patients sans IMS 52,8% des patients ont une HbA1c élevée >7% (84 patients), cette différence est significative $p < 0,001$ (**Figure 59**), l'estimation de risque nous donne une corrélation entre l'HbA1c >7% et la présence d'IMS avec un Odds Ratio à 5,61 (IC95% [2,38-13,21]).

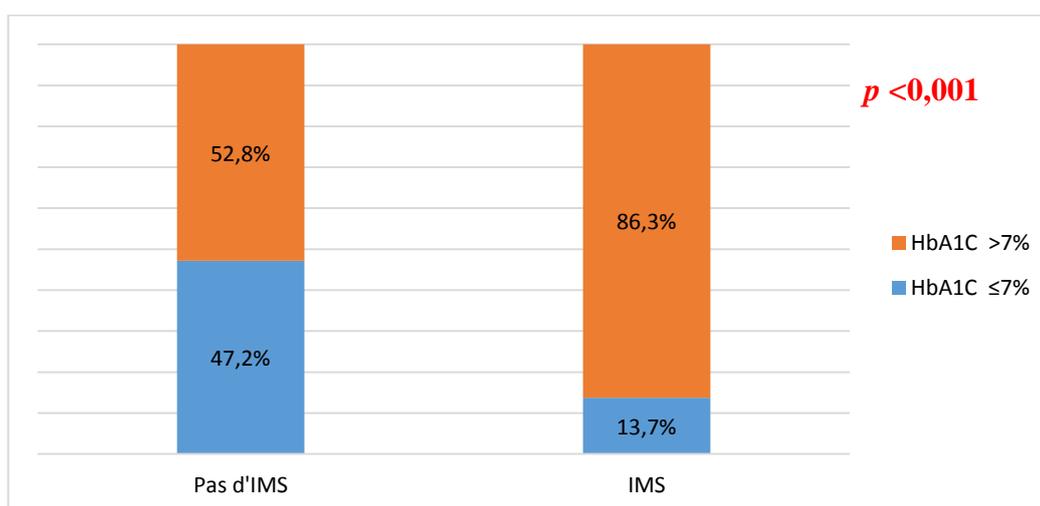


Figure 59: Répartition des patients avec et sans IMS selon le taux d'HbA1c.

IMC :

La moyenne de l'IMC chez les patients qui présentaient une IMS était de $29,31 \pm 3,53$ et chez les patients sans IMS, elle était de $28,65 \pm 3,34$, la différence entre les moyennes est non significative $p = 0,228$ (**Tableau 26**).

Tableau 26: Moyennes de l'IMC chez les patients avec et sans IMS.

IMC	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	<i>p</i>
IMS	29,31	3,538	23	39	0,228
Pas d'IMS	28,65	3,347	20	38	

Pour le statut des patients ayant une IMS selon leurs IMC, nous avons retrouvé 1 patient avec IMC normal (2%), 31 patients en surpoids (60,8%) et 19 patients obèses (37,3%), la comparaison avec la répartition des patients sans IMS (11,9% d'IMC normal, 49,7% de surpoids et 38,4% d'obésité) nous donne une différence statistiquement non significative $p=0,083$ (Figure 60).

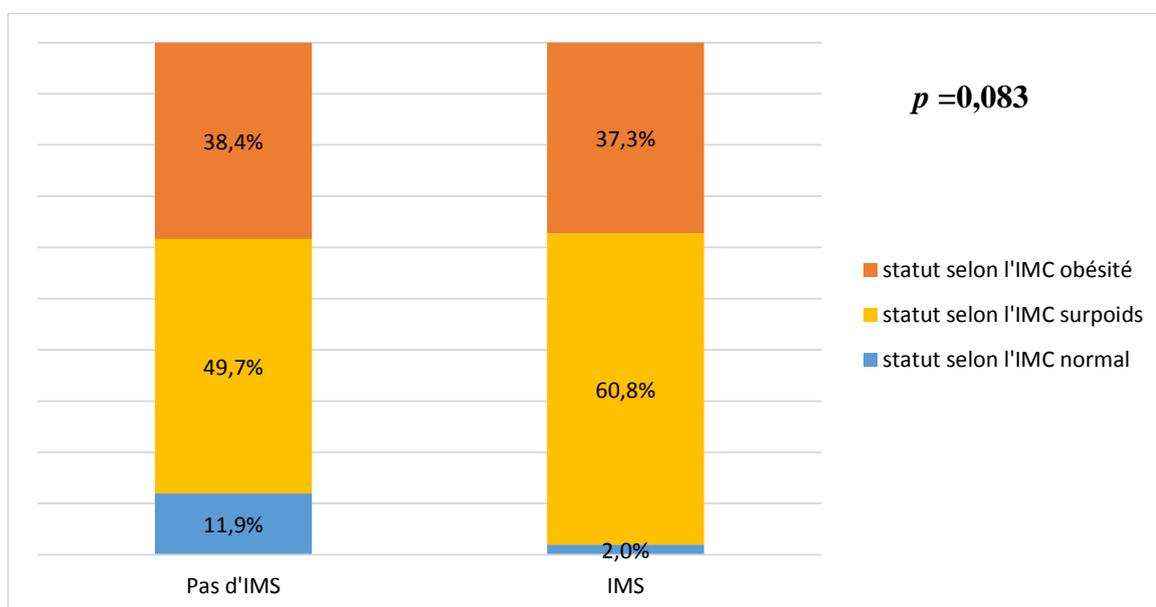


Figure 60: Répartition des patients avec et sans IMS selon leur statut de l'IMC.

Périmètre abdominal :

La moyenne du périmètre abdominal retrouvé chez les patients avec IMS était de $96,9 \pm 10,2$ cm et chez les patients sans IMS de $93,67 \pm 10,6$ cm, cette différence est non significative $p=0,057$ (Tableau 27).

Tableau 27: Moyennes du périmètre abdominal chez les patients avec et sans IMS.

Périmètre abdominal	Moyenne (cm)	Ecart type (cm)	Minimum (cm)	Maximum (cm)	<i>p</i>
IMS	96,90	10,20	77	122	0,057
Pas d'IMS	93,67	10,60	69	117	

Chez les patients présentant une IMS nous avons retrouvé 25 patients (49%) avec une obésité abdominale (≥ 102 cm chez les hommes et ≥ 88 cm chez les femmes), et 80 patients sans IMS avec obésité abdominale (50,3%), cette différence est non significative $p=0,872$ (**Figure 61**).

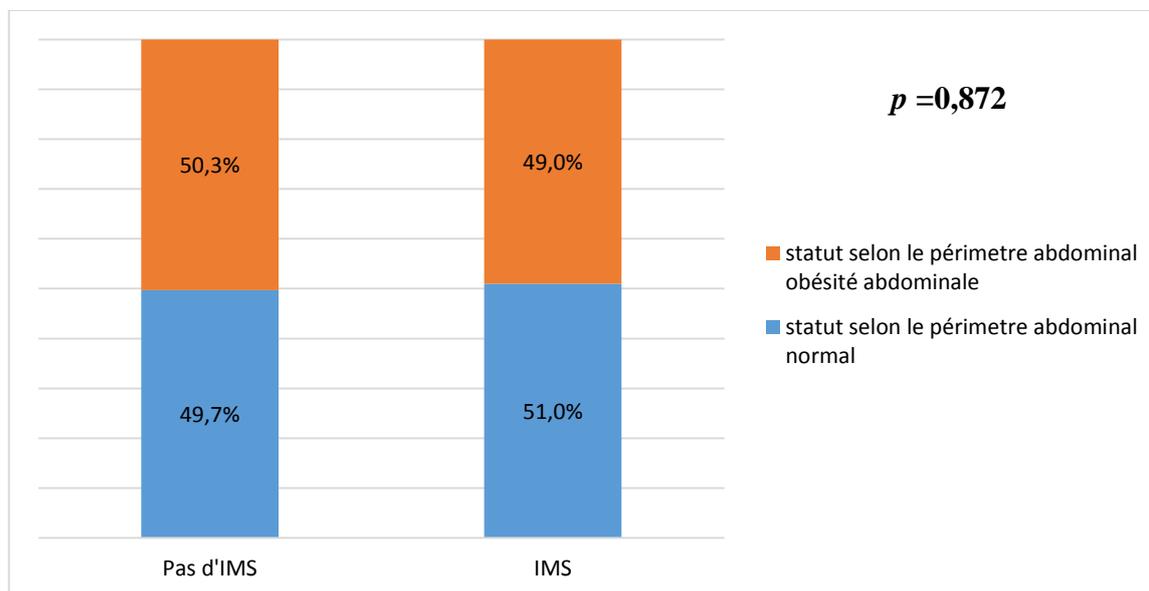


Figure 61: Répartition des patients avec et sans IMS selon leur statut par rapport au périmètre abdominal.

Sédentarité :

Nous avons retrouvé chez les patients avec IMS 9 sédentaires (17,6%) et chez les patients sans IMS 30 sédentaires (18,9%), cette différence est non significative $p=0,845$ (**Figure 62**).

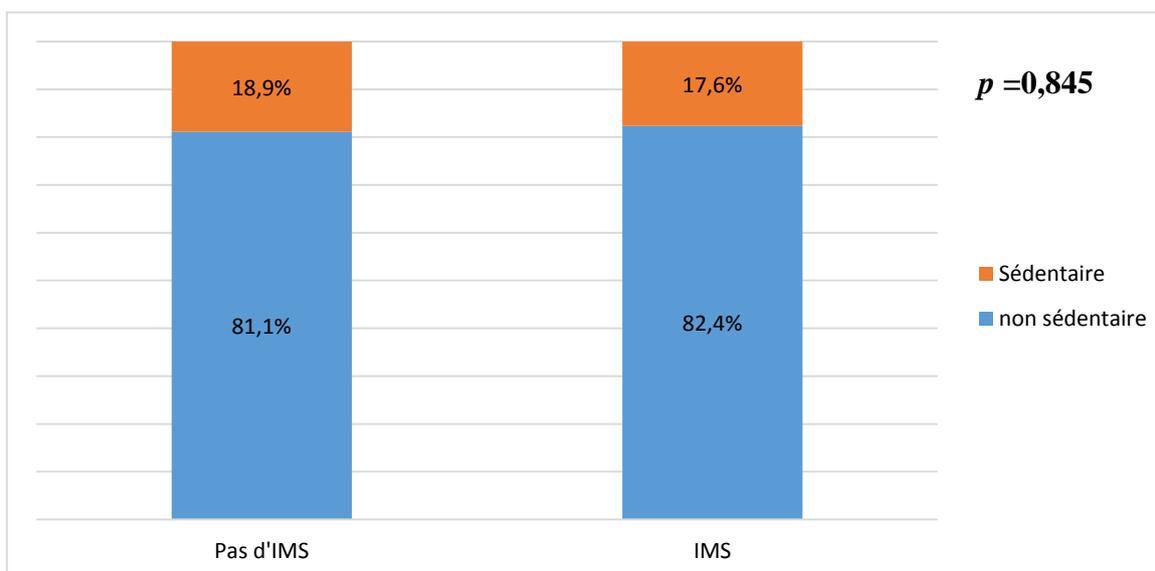


Figure 62: Répartition des patients avec et sans IMS selon la sédentarité.

Antécédents familiaux de maladie CV précoce :

Chez les patients avec IMS nous avons retrouvé 9 patients qui avaient un antécédent familial de maladie coronaire précoce (17,6%), 26 patients chez ceux sans IMS (16,4%), la différence est non significative $p=0,829$ (Figure 63).

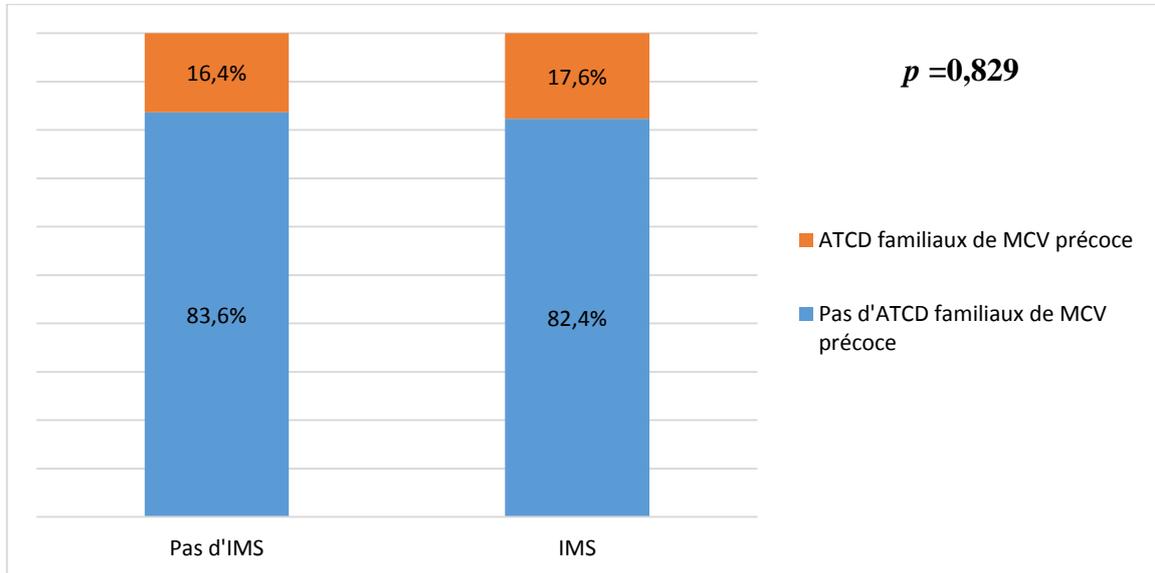


Figure 63: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de maladie CV précoce.

Tabagisme :

Nous avons 5,9% de patients avec IMS qui sont tabagiques (3 patients) et 12,6% de patients sans IMS qui le sont (20 patients), cette différence est non significative $p=0,183$ (Figure 64).

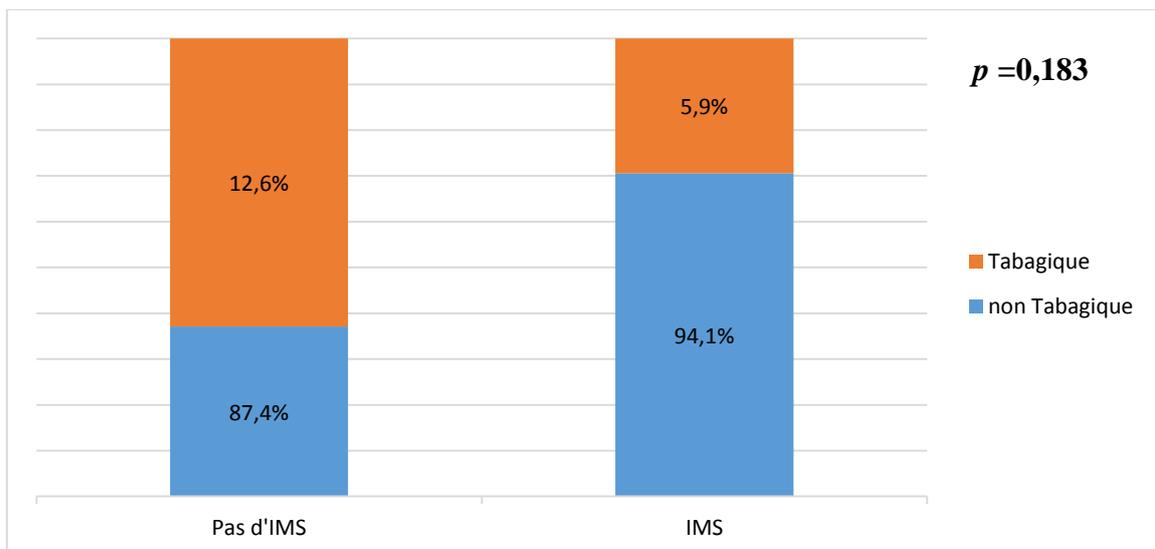


Figure 64: Répartition des patients avec et sans IMS selon le tabagisme.

Hypertension artérielle :

Chez les patients avec IMS, 41 étaient hypertendus (80,4%) alors qu'on retrouve 126 hypertendus chez les patients sans IMS(79,2%), cette différence est non significative $p=0,860$ (Figure 65).

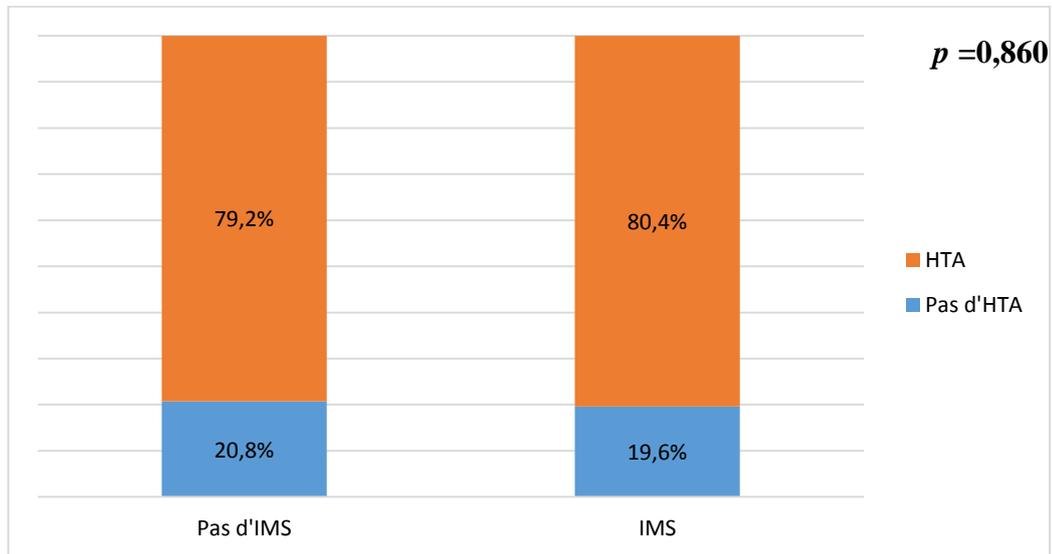


Figure 65: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence d'hypertension artérielle.

Dyslipidémie :

La dyslipidémie était présente chez 34 patients avec IMS (66,7%) vs 52 patients sans IMS (33,3%), cette différence est significative $p<0,001$ avec OR= 4 (IC95% [2,04-7,81]) (Figure 66).

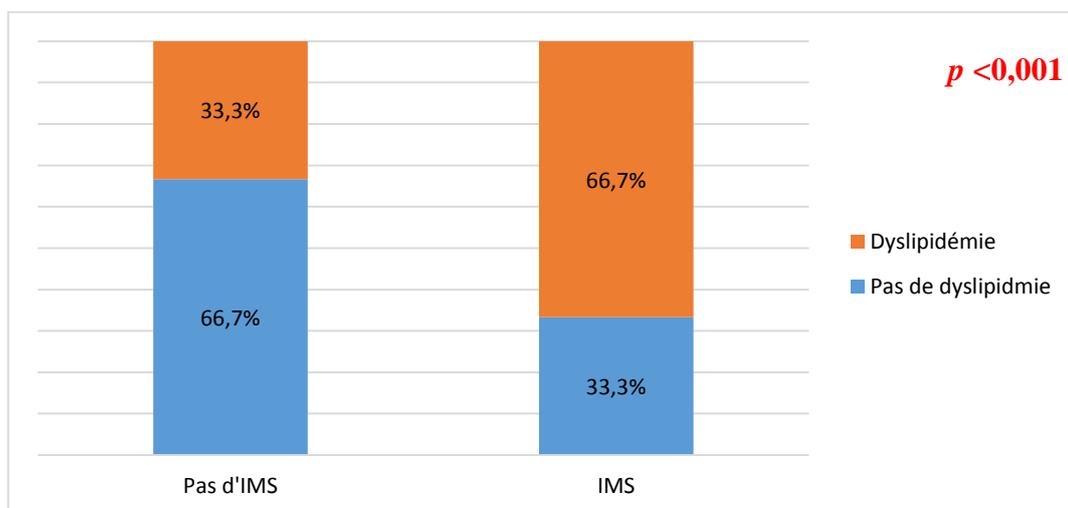


Figure 66: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de dyslipidémie.

La moyenne du taux de cholestérol total chez les patients avec IMS est de $1,96 \pm 0,31$ g/l et chez les patients sans IMS de $1,75 \pm 0,35$ g/l, cette différence entre les moyennes est significative $p < 0,001$, OR=5,60 (IC95% [2,21-14,15]) (**Tableau 28**).

Tableau 28: Taux du cholestérol total chez les patients avec et sans IMS.

Cholestérol total	Moyenne (g/l)	Ecart type (g/l)	<i>p</i>
IMS	1,96	0,31	<0,001
Pas d'IMS	1,75	0,35	

La moyenne du taux de l'HDLc chez les patients avec IMS est de $0,46 \pm 0,11$ g/l et chez les patients sans IMS de $0,50 \pm 0,11$ g/l, cette différence entre les moyennes est significative $p = 0,031$, l'OR est estimé à 0,039 (IC95% [0,002-0,764]) (**Tableau 29**).

Tableau 29: Taux de HDLc chez les patients avec et sans IMS.

HDLc	Moyenne (g/l)	Ecart type (g/l)	<i>p</i>
IMS	0,50	0,11	0,039
Pas d'IMS	0,46	0,11	

Micro angiopathie :

Rétinopathie :

Chez les patients avec IMS, 20 avaient une rétinopathie diabétique (39,2%), alors que chez les patients sans IMS, 44 avaient une rétinopathie diabétique (27,7%), cette différence est statistiquement non significative $p = 0,119$ (**Figure 67**).

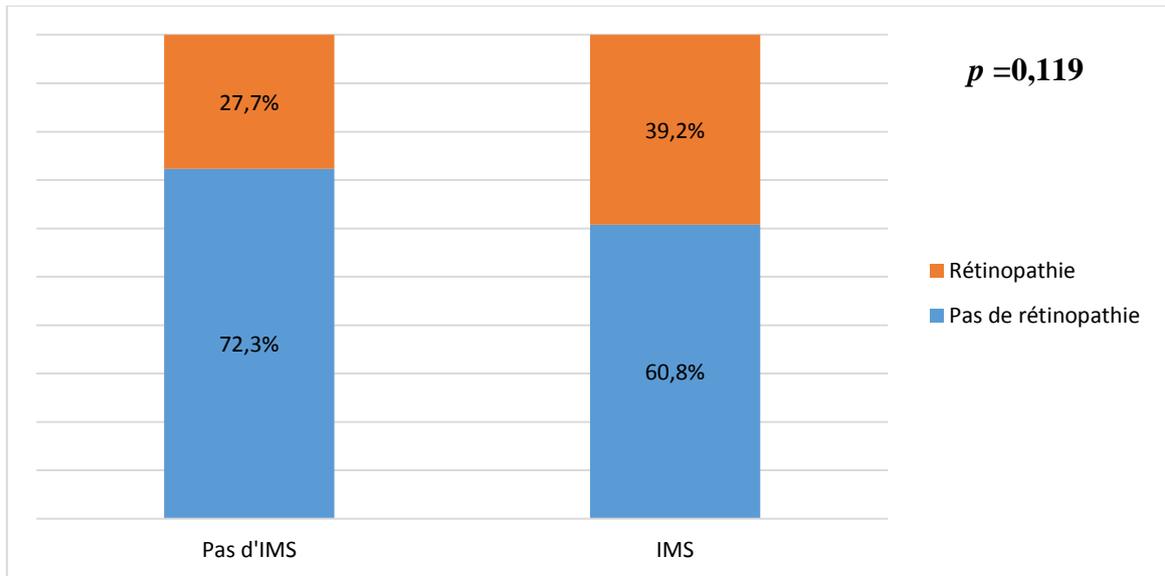


Figure 67: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de rétinopathie diabétique.

Néphropathie diabétique :

Chez les patients avec IMS 12 avaient une néphropathie diabétique (23,5%), alors que chez les patients sans IMS 24 avaient une néphropathie diabétique (15,1%), cette différence est statistiquement non significative $p=0,164$ (**Figure 68**).

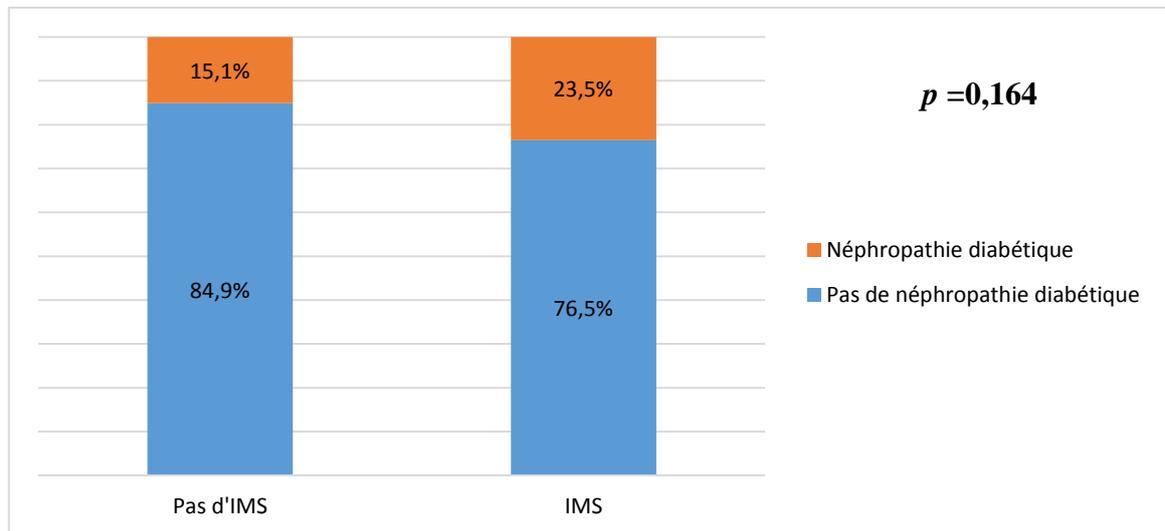


Figure 68: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de néphropathie diabétique.

La moyenne du DFG pour les patients avec IMS étaient de $75,13 \pm 18,80$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, alors qu'elle est de $83,89 \pm 20,59$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ chez les patients sans IMS, la différence entre les moyenne est significative avec $p=0,008$, l'Odds Ratio est estimé à 0,979 (IC95% [0,96-0,99]) (**Tableau 30**).

Tableau 30: DFG chez les patients avec et sans IMS.

DFG	Moyenne (ml/min/ $1,73\text{m}^2$)	Ecart type (ml/min/ $1,73\text{m}^2$)	<i>p</i>
IMS	75,13	18,80	0,008
Pas d'IMS	83,89	20,59	

La moyenne de la protéinurie pour les patients avec IMS était de $112,82 \pm 93,90$ mg/24h, alors qu'elle est de $60,84 \pm 61,98$ mg/24h chez les patients sans IMS, la différence entre les moyennes est significative avec $p < 0,001$, l'Odds Ratio est estimé à 1,009 (IC95% [1,004-1,013]) (**Tableau 31**).

Tableau 31: Protéinurie des 24H chez les patients avec et sans IMS.

Protéinurie	Moyenne (mg/24h)	Ecart type (mg/24h)	<i>p</i>
IMS	112,82	93,90	<0,001
Pas d'IMS	60,84	61,98	

Neuropathie autonome :

La neuropathie autonome a été retrouvée chez 10 patients avec IMS (19,6%) vs 21 patients sans IMS (13,2%), cette différence est non significative $p=0,262$ (**Figure 69**).

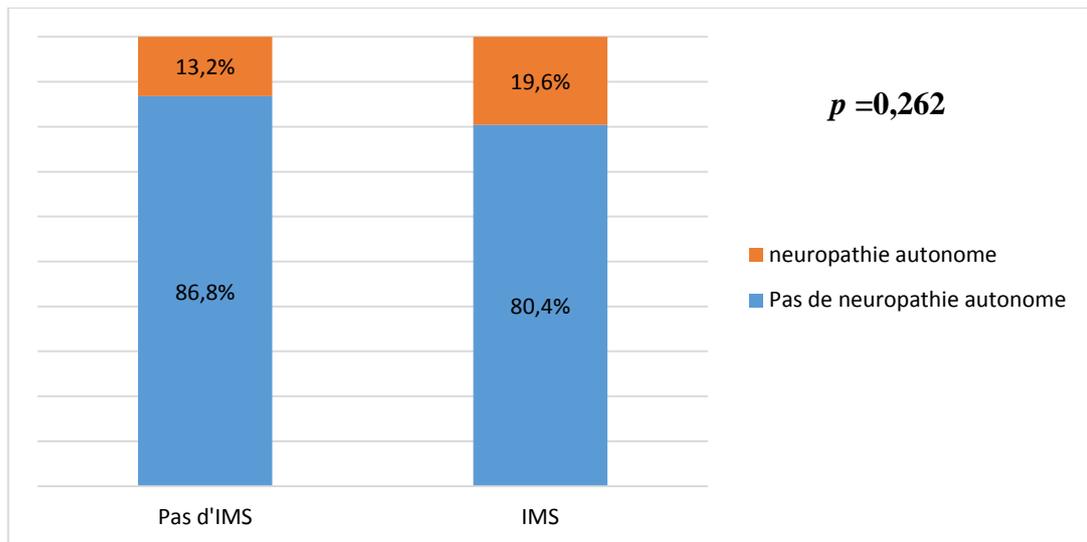


Figure 69: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence de neuropathie autonome.

Antécédents de maladie CV :

Un antécédent de MCV a été retrouvé chez 14 patients avec IMS (27,5%) et 30 patients sans IMS (18,9%), cette différence est non significative $p=0,190$ (**Figure 70**).

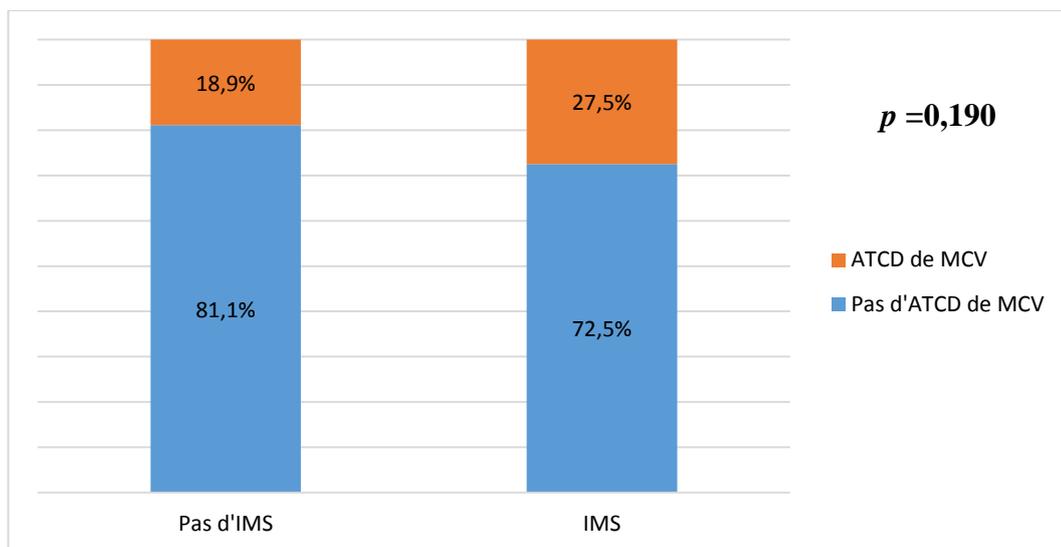


Figure 70: Répartition des patients avec et sans IMS selon la présence d'antécédent de maladie cardiovasculaire.

Score risque de morbi-mortalité CV sur 10 ans :

La moyenne du score de risque CV chez les patients avec IMS est à $29,79 \pm 9,65\%$ sur 10 ans et chez les patients sans IMS est à $23,85 \pm 10,85\%$ sur 10ans, cette différence est significative $p < 0,001$, l'Odds Ratio est estimé à 1,053 (IC95% [1,022-1,084]) (**Tableau 32**).

Tableau 32: Score risque de morbi-mortalité CV à 10% chez les patients avec et sans IMS.

Score risque	Moyenne (% à 10 ans)	Ecart type (% à 10 ans)	<i>p</i>
IMS	29,79	9,65	<0,001
Pas d'IMS	23,85	10,36	

5.2.5. Explorations :

ECG de repos :

Nous avons retrouvé chez les patients avec IMS 31 patients avec ECG pathologiques (60,8%) et chez les patients sans IMS 44 avec ECG pathologiques (27,7%), cette différence est significative $p < 0,001$, l'Odds Ratio est estimé à 4,051 (IC95% [2,092-7,845]) (**Figure 71**).

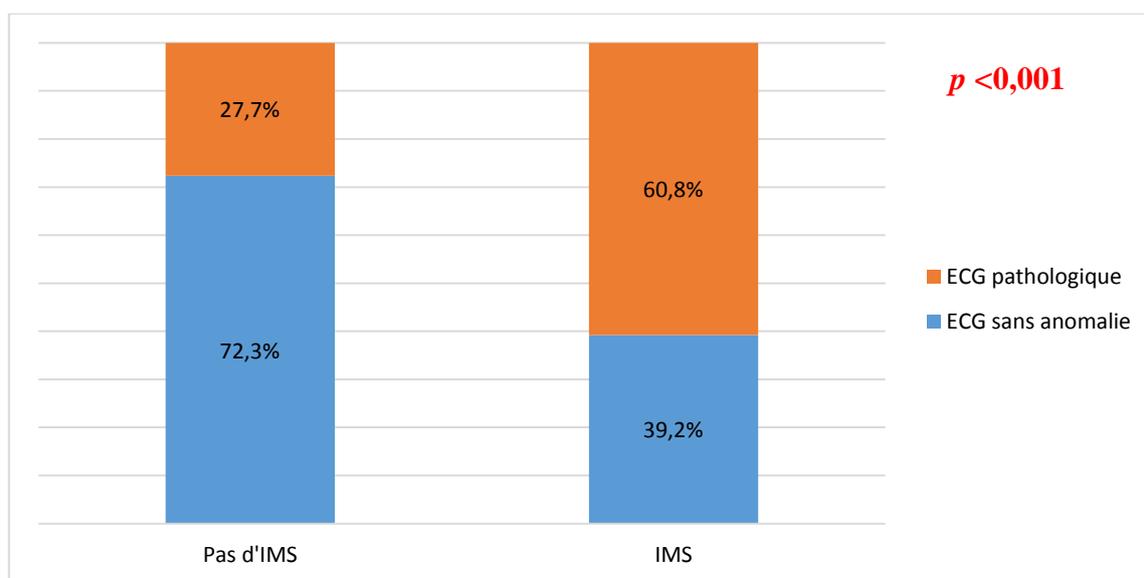


Figure 71: Répartition des patients avec et sans IMS selon le résultat de l'ECG.

Les anomalies ECG rencontrées le plus chez les patients avec IMS étaient : les signes de nécrose chez 13 patients (25,49%), les sous décalages du segment ST chez 9 patients (17,64%) et les anomalies de l'onde T chez 8 patients (15,68%) (**Figure 72**).

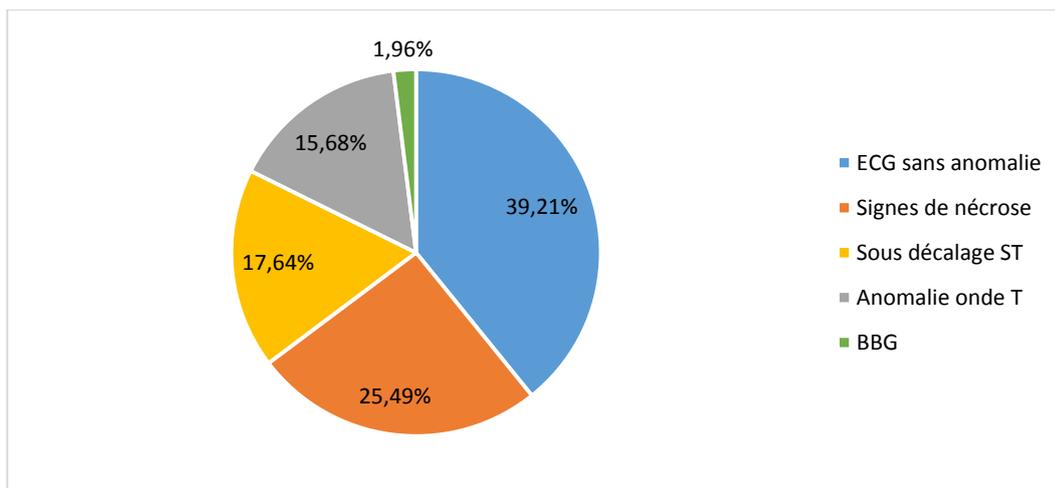


Figure 72: Répartition des résultats de l'ECG de repos pour les patients avec IMS.

Echographie cardiaque :

Nous avons retrouvé chez les patients avec IMS 29 patients avec échographies cardiaques pathologiques (56,9%) et chez les patients sans IMS 65 patients avec échographies cardiaques pathologiques (40,9%), cette différence est significative $p=0,046$, l'Odds Ratio est estimé à 1,906 (IC95% [1,007-3,608]) (**Figure 73**).

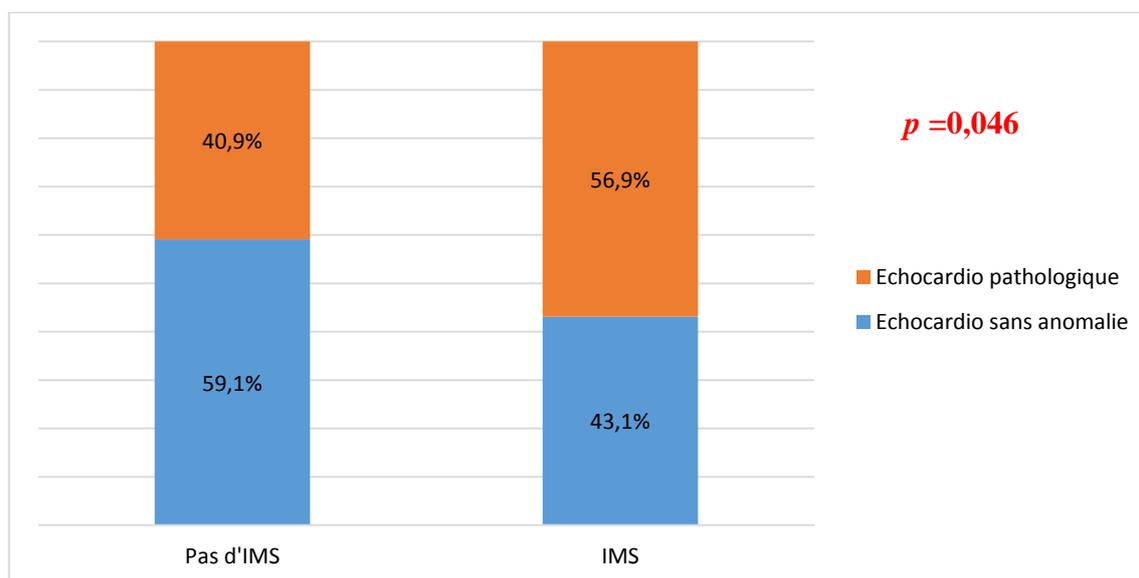


Figure 73: Répartition des patients avec et sans IMS selon le résultat de l'échographie cardiaque.

L'anomalie la plus fréquente à l'échographie des patients avec IMS était les troubles de la cinétique chez 21 patients (41,17%) (**Figure 74**).

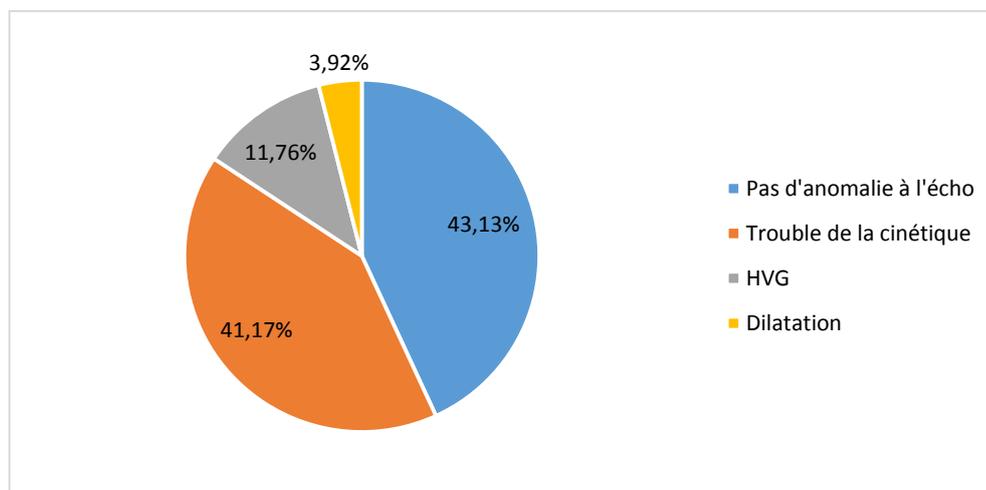


Figure 74: Répartition des résultats de l'échographie cardiaque chez les patients avec IMS.

Epreuve d'Effort :

Dans notre étude nous avons 170 patients qui ont fait une EE comme test de stimulation, nous avons analysé les caractéristiques de cet examen (**Tableau 33**) :

- Sensibilité à 51,16% avec 22 patients avec EE positive cliniquement ou électriquement sur 43 patients avec IMS.
- Spécificité à 63,78% avec 81 patients avec EE négative cliniquement et électriquement sur 127 patients sans IMS.
- Valeur prédictive positive à 32,35% et Valeur prédictive négative à 79,41%.
- Exactitude diagnostique à 60,59%.
- Le Test de McNemar retrouve un p significatif à 0,003.

Tableau 33: Caractéristiques de l'épreuve d'effort dans le diagnostic de l'IMS.

Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Test de McNemar
51,16%	63,78%	32,35%	79,41%	p=0,003

5.2.6. Résultat du suivi :

Le suivi des patients sur une durée de 6 mois a permis de retrouver 3 patients qui ont présenté des MACE (1,4%), 2 patients faisaient partie du groupe THR (1,9% du groupe) les deux ont été hospitalisés pour décompensation d'une insuffisance cardiaque et 1 patient du groupe HR (1% du groupe) qui a fait un STEMI, cette différence est statistiquement non significative ($p=0,561$) (**Figure 75**).

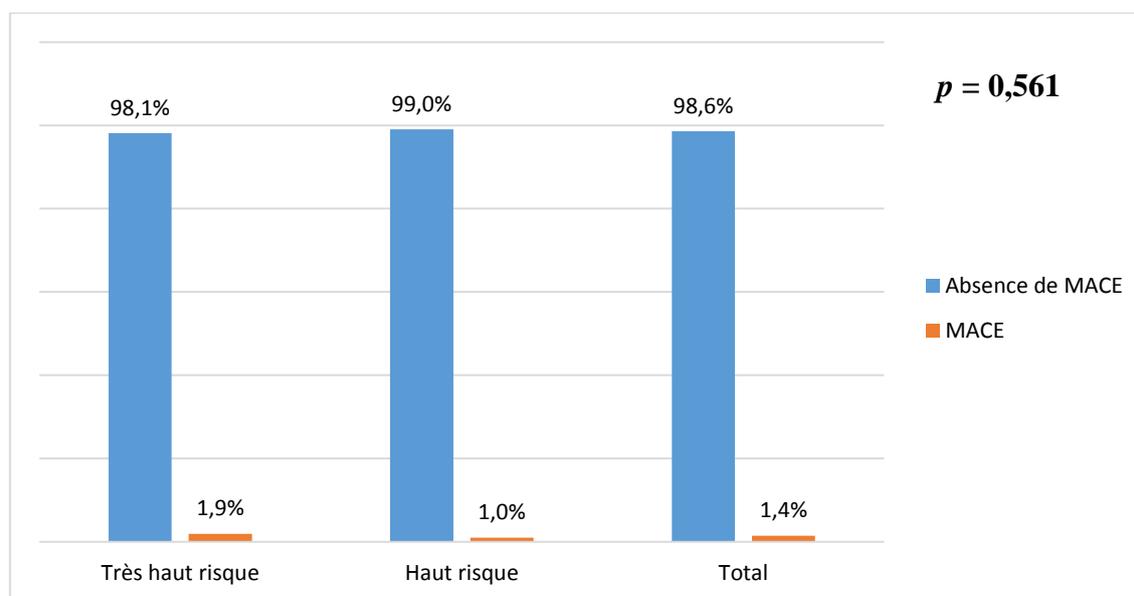


Figure 75: Répartition des patients des deux groupes THR et HR selon la survenue de MACE sur 6 mois.

5.3. Résultats sur les objectifs secondaires :

5.3.1. Premier objectif secondaire : Evaluation du CAC score :

Les caractéristiques du CAC score dans le groupe HR pour le diagnostic de l'IMS selon les catégories de Rumberger sont résumées dans le **Tableau 34**.

Tableau 34: Caractéristiques du CAC score dans le diagnostic de l'IMS chez les patients HR avec les différentes catégories de Rumberger.

Seuil de positivité du CAC score	10 UA	100 UA	400 UA
Sensibilité	77%	44%	22%
Spécificité	62%	88%	94%
Valeur prédictive positive	16%	26%	28%
Valeur prédictive négative	96%	94%	92%

L'analyse de la courbe ROC du CAC score pour prédire la présence d'une IMS nous donne une aire sous la courbe de 0,722 (IC95% [0,647-0,797]) (**Figure 76**), Le seuil du CAC score avec la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire la présence d'IMS est à 42 UA.

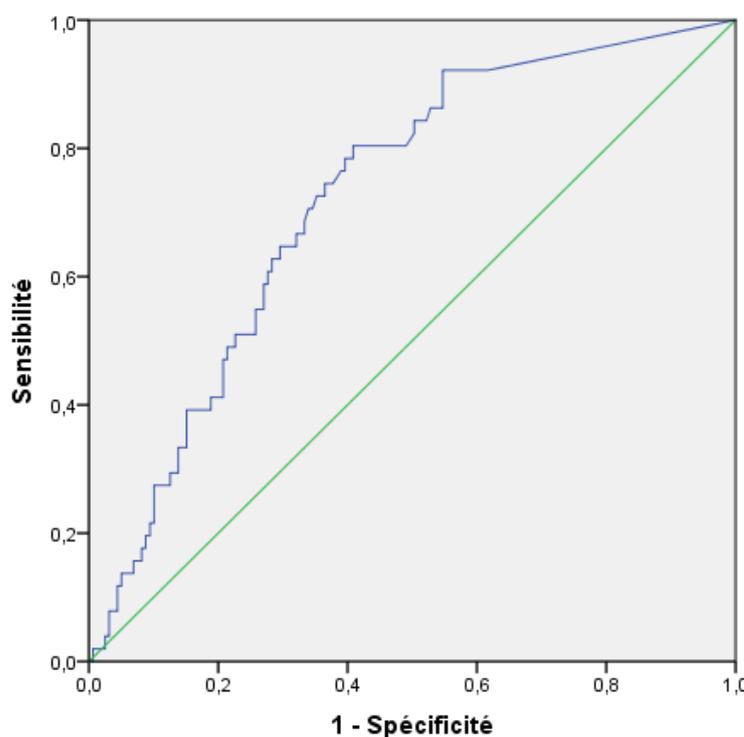


Figure 76: Courbe ROC du CAC score dans la prédiction de la présence d'IMS.

L'utilisation du CAC score >42 UA comme seuil de positivité nous donne les caractéristiques suivantes : Se= 80,4%, Sp= 59,1%, VPP= 38,7%, VPN=90,4%, Exactitude diagnostique à 60,28%, Test de McNemar $p < 0,001$ (**Tableau 35**).

Tableau 35: Caractéristiques du CAC score avec un seuil de positivité >42UA dans le diagnostic de l'IMS.

Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Test de McNemar
80,4%	59,1%	38,7%	90,4%	$p < 0,001$

5.3.2. Deuxième objectif secondaire : Impact économique :

Le prix d'une TDM faible dose pour le calcul du score calcique est estimé à 6.000DA et la TSMP est à 25.000DA dans le secteur privé.

Pour calculer le coût du dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques, nous avons deux cas de figure :

Premièrement, un dépistage classique par TSMP pour tous les patients, appliqué à la population de notre étude qui nous donne 210 examens scintigraphiques et qui coûterait 5.250.000DA (25.000DA/patient).

Ou alors, l'application d'une stratégie diagnostique basée sur l'évaluation du risque CV, CAC score puis TSMP sur la population de notre étude qui retrouve : 105 patients HR qui doivent bénéficier d'un Score calcique et 130 patients qui doivent bénéficier d'une TSMP (uniquement 25 patients du groupe HR avec un CAC score élevé auront une TSMP, en plus des 105 patients THR qui auront une TSMP d'emblée). Nous avons dans ce cas un coût total de 3.880.000DA (18.476 DA/patient).

Le rapport des deux différents coûts dans cette étude est de 1,35.

CHAPITRE VI : DISCUSSION :

De nombreuses études ont évalué le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques, certaines se sont intéressées au volet diagnostique de la question et d'autres se sont intéressées au volet thérapeutique et pronostique en évaluant différentes modalités de traitement et en proposant un suivi à long terme.

Cependant, les résultats de ces études sont parfois incohérents et hétérogènes. Cela s'explique sans doute par les différences entre les critères de sélection, la gravité de la maladie chez les patients ainsi que le test diagnostique choisi.

Devant l'absence d'étude prospective sur le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques algériens à haut risque et très haut risque CV en utilisant la tomoscintigraphie myocardique qui représente actuellement l'examen non invasif le plus performant et le plus utilisé. Nous avons réalisé cette étude prospective afin d'évaluer l'intérêt de ce dépistage et voir les facteurs les plus pertinents dans la sélection des patients qui doivent ou non bénéficier d'un dépistage de l'IMS, cela nous guidera dans notre conduite ultérieure de façon à ce qu'elle soit plus adaptée à la réalité pratique de nos patients tout en restant cohérent avec les données scientifiques récentes.

6.1. Les caractéristiques générales de la population de l'étude :

6.1.1. L'âge :

La moyenne d'âge des patients inclus dans notre étude était de 61,49 ans, avec un écart-type de 8,69 ans (minimum 37 ans, maximum 87 ans). La moyenne d'âge chez les patients avec IMS était de $63,25 \pm 8,24$ ans et les patients sans IMS de $60,92 \pm 8,78$ ans avec différence des moyennes non significative $p=0,096$.

Les moyennes d'âge varient selon les études de 58 à 64 ans (**Tableau 36**). L'étude DIAD[93] retrouve un âge moyen de $60,7 \pm 6,8$ ans. L'étude DADDY-D [302] retrouve un âge similaire de $61,9 \pm 4,8$ ans. Il en est de même pour l'étude FACTOR-64 [303] avec un âge moyen de $61,5 \pm 7,9$ ans. La plupart des études ont eu un recrutement similaire au notre d'un point de vu âge.

Tableau 36: Moyennes d'âge des patients inclus dans différentes études.

Etudes	Age moyen des patients (ans)
Faglia et al. 2005, Italie[304].	58,7±8,3
DIAD. 2005, USA[93].	60,7±6,8
DYNAMIT. 2011, France[305].	64,1±6,4
DADDY-D. 2015, Italie[302].	61,9±4,8
FACTOR-64. 2015, USA[303].	61,5±7,9
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	59,5±12
Notre étude. 2024, Algérie.	61,5±8,7

6.1.2. Sexe :

Le sexe ratio dans l'échantillon de notre étude était de 1 avec un pourcentage d'homme de 50%, le pourcentage d'homme chez les patients avec IMS était plus élevé avec 60.2% mais cette différence était non significative avec un $p = 0,077$.

Nous avons un pourcentage plus bas par rapport aux différentes études (**Tableau 37**), par exemple le pourcentage d'homme dans l'étude DIAD[93] est de 52%, dans l'étude DYNAMIT[305] de 55,4%, dans l'étude FACTOR 64[303] de 51,8%, l'étude DADDY-D[302] ont eu un pourcentage d'homme de 79,8% et l'étude BARDOT[307] 65%.

Tableau 37: Pourcentage d'hommes dans différentes études.

Etudes	Pourcentage des hommes
DIAD. 2005, USA[93].	52%
DYNAMIT. 2011, France[305].	55,4%
Cosson et al. 2013, France[167]	52,5%
BARDOT. 2014, Suisse[307].	65%
DADDY-D. 2015, Italie[302].	79,8%
FACTOR-64. 2015, USA[303].	51,8%
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	51,5%
Notre étude. 2024, Algérie.	50%

6.1.3. Diabète :

La moyenne de l'ancienneté du diabète dans notre étude était de $11,69 \pm 6,62$ ans, l'ancienneté du diabète varie selon les différentes études entre 7 et 13 ans (**Tableau 38**). Cette moyenne retrouvée est similaire à celle des études de Faglia et al[304], BARDOT[307], DADDY-D[302] et FACTOR-64[303]. Pour l'étude DIAD[93] la durée du diabète était plus faible à $8,2 \pm 7,1$ ans.

Tableau 38: Ancienneté du diabète dans différentes études.

Etudes	Ancienneté du diabète (ans)
MiSAD. 1997, Italie[97].	7,4±6
Cosson et al. 2003, France[308]	13,1±8
Faglia et al. 2005, Italie[304].	11,6±10,6
DIAD. 2005, USA[93].	8,2±7,1
Cosson et al. 2013, France[167].	12,9±7,6
BARDOT. 2014, Suisse[307].	10±7
DADDY-D. 2015, Italie[302].	9,9±6,7
FACTOR-64. 2015, USA[303].	12,3±9,2
Notre étude. 2024, Algérie.	11,7±6,6

Pour la moyenne du taux d'HbA1c dans notre étude, elle était de $7,78 \pm 1,7\%$. Cette moyenne est parmi les plus basses dans la littérature, ce taux varie selon les différentes études entre 7,2 et 9,1% (**Tableau 39**).

Notre taux d'HbA1c est similaire à celui des études DADDY-D[302] et FACTOR-64[303]. L'étude DIAD[93] a le taux d'HbA1c le plus bas avec 7,2%.

Tableau 39: Moyennes du taux d'HbA1c chez les patients de différentes études.

Etudes	Taux d'HbA1c (%)
Cosson et al. 2003, France[308]	9,1±2,2
Faglia et al. 2005, Italie[304].	8,6±2,3
DIAD. 2005, USA[93].	7,2±1,6
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	7,9±1,9
Cosson et al. 2013, France[167].	8,9±2,2
BARDOT. 2014, Suisse[307].	7,3±1,2

DADDY-D. 2015, Italie[302].	7,7±1,4
FACTOR-64. 2015, USA[303].	7,4±1,4
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	8,7±2,2
Notre étude. 2024, Algérie.	7,78±1,7

6.1.4. IMC et obésité abdominale :

La moyenne de l'IMC dans notre étude était de 28,8±3,4 Kg/m², cette moyenne varie selon les études entre 27 et 32 Kg/m² (**Tableau 40**). Nos résultats sont proches de ceux de Cosson et al[308] et DADDY-D[302].

Tableau 40: Moyennes de l'IMC dans différentes études.

Etudes	Moyenne IMC (Kg/m ²)
Cosson et al. 2003, France[308]	29,6±6,3
Faglia et al. 2005, Italie[304].	27,2±5,1
DIAD. 2005, USA[93].	31,1±6,3
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	29,4±4,3
Cosson et al. 2013, France[167].	30,1±6,1
BARDOT. 2014, Suisse[307].	31±6
DADDY-D. 2015, Italie[302].	29,6±4,9
FACTOR-64. 2015, USA[303].	32,9±6,7
Notre étude. 2024, Algérie.	28,8±3,4

Pour le périmètre abdominal, la moyenne était de 94,4±10,5 cm. Rares sont les études qui ont pris en considération ce paramètre, le périmètre abdominal moyen varie selon les études entre 89 et 104 cm (**Tableau 41**).

Tableau 41: Moyenne du périmètre abdominal des patients dans différentes études.

Etudes	Moyenne périmètre abdominal (cm)
DIAD. 2005, USA[93].	104,4
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	104,2±10,2
PRISM. 2020, Inde[310]	89,9±10,8
Notre étude. 2024, Algérie.	94,4±10,5

6.1.5. Antécédents familiaux de maladie CV précoce :

Dans notre étude nous avons 16,7% de patients avec antécédents familiaux de maladie CV précoce, ce pourcentage est très hétérogène et varie selon les études entre 7 et 42% (**Tableau 42**). Nos résultats sont assez proches de ceux de Sultan et al[311], et FACTOR-64[303].

Tableau 42: Pourcentage des patients avec antécédents familiaux de maladie CV précoce dans différentes études.

Etudes	ATCD familiaux de MCV précoce
Faglia et al. 2005, Italie[304].	40,8%
DIAD. 2005, USA[93].	21%
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	31%
Sultan et al. 2006, France[311]	16%
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	42,2%
DYNAMIT. 2011, France[305]	21,8%
FACTOR-64. 2015, USA[303].	15,3%
PRISM. 2020, Inde[310]	7,7%
Notre étude. 2024, Algérie.	16,7%

6.1.6. Tabagisme :

Le tabagisme a été retrouvé chez 11% de nos patients, le tabagisme varie entre les différentes études de 6 à 21% (**Tableau 43**). Nos résultats son similaire à ceux de l'étude DIAD[93].

Tableau 43: Taux de tabagisme dans différentes études

Etudes	Tabagisme
DIAD. 2005, USA[93].	10%
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	19%
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	6%
DYNAMIT. 2011, France[305].	17,4%
Cosson et al. 2013, France[167]	21,1%
BARDOT. 2014, Suisse[307].	18%
FACTOR-64. 2015, USA[303].	16,6%
Notre étude. 2024, Algérie.	11%

6.1.7. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est retrouvée chez 79,5% de nos patients, ce taux varie selon les études entre 62 et 89% (**Tableau 44**). Nos résultats font partie des pourcentages les plus élevés de présence d'HTA.

Tableau 44: Taux d'hypertension artérielle dans différentes études.

Etudes	HTA
DIAD. 2005, USA[93].	65%
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	74,5%
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	62,1%
DYNAMIT. 2011, France[305].	89,2%
Cosson et al. 2013, France[167]	70,7%
DADDY-D. 2015, Italie[302].	71,4%
FACTOR-64. 2015, USA[303].	63,5%
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	63.1%
Notre étude. 2024, Algérie.	79,5%

6.1.8. Dyslipidémie :

La dyslipidémie est retrouvée chez 41,4% de nos patients, ce taux est parmi les plus bas retrouvé dans la littérature. En effet, le pourcentage de dyslipidémie selon les études varie entre 40 et 65% (**Tableau 45**). Nos résultats sont similaires à ceux de Faglia et al[304], l'étude DIAD[93] a retrouvé 58% de dyslipidémie.

Tableau 45: Taux de dyslipidémie dans différentes études.

Etudes	Dyslipidémie
Cosson et al. 2003,France[308]	45%
Faglia et al. 2005, Italie[304]	40,8%
DIAD. 2005, USA[93].	58%
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	62,4%
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	55,7%
Cosson et al. 2013, France[167]	64,3%
FACTOR-64. 2015, USA[303].	63,1%
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	65,4%
Notre étude. 2024, Algérie.	41.4%

La moyenne du Cholestérol total chez nos patients est de $1,80\pm 0,35$ g/l, cette moyenne varie selon les différentes études entre 1,65 et 2,20 g/l (**Tableau 46**). Nos résultats s'alignent avec ceux d'Anand et al[312] et BARDOT[307].

Tableau 46: Moyennes du Cholestérol total chez les patients de différentes études.

Etudes	Cholestérol total (g/l)
Cosson et al. 2003, France[308]	$2,12\pm 0,46$
Faglia et al. 2005, Italie[304]	$2,20\pm 0,50$
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	$1,85\pm 0,36$
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	$1,77\pm 0,39$
BARDOT. 2014, Suisse[307].	$1,81\pm 0,38$
DADDY-D. 2015, Italie[302].	$1,97\pm 0,39$
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	$1,65\pm 0,52$
Notre étude. 2024, Algérie.	$1,80\pm 0,35$

La moyenne de l'HDLc chez nos patients est de $0,49\pm 0,11$ g/l, cette moyenne varie selon les différentes études entre 0,41 et 0,50 g/l (**Tableau 47**). Nos résultats sont similaire à ceux d'Anand et al[312] et DIAD[93].

Tableau 47: Moyennes de l'HDLc chez les patients de différentes études.

Etudes	HDLc (g/l)
Faglia et al. 2005, Italie[304]	$0,48\pm 0,15$
DIAD. 2005, USA[93].	$0,50\pm 0,15$
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	$0,49\pm 0,16$
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	$0,41\pm 0,15$
Cosson et al. 2013, France[167]	$0,46\pm 0,15$
DADDY-D. 2015, Italie[302].	$0,42\pm 0,11$
FACTOR-64. 2015, USA[303].	$0,45\pm 0,14$
Nachi et al. 2022, Algérie[306].	$0,42\pm 0,14$
Notre étude. 2024, Algérie.	$0,49\pm 0,11$

6.1.9. Rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique est retrouvée chez 30,5% de nos patients, ce pourcentage est très hétérogène (**Tableau 48**) et varie selon les études entre 13% au minimum (étude DIAD[93]) et 56% au maximum (étude de Faglia et al[304]). Nos résultats se rapprochent de ceux de Cosson et al[308].

Tableau 48: Taux de rétinopathie diabétique dans différentes études.

Etudes	Rétinopathie
Cosson et al. 2003,France[308]	32%
Faglia et al. 2005, Italie[304]	56,3%
DIAD. 2005, USA[93].	14%
Sultan et al. 2006, France[311]	48%
Anand et al. 2006, Royaume Uni[312]	22,7%
Belhadj.M et al. 2008, Algérie[309].	25,68%
Cosson et al. 2013, France[167]	33,6%
BARDOT. 2014, Suisse[307].	22%
DADDY-D. 2015, Italie[302].	13,7%
Notre étude. 2024, Algérie.	30,5%

6.1.10. Néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique est retrouvée chez 17,1% de nos patients, ce pourcentage varie selon les études entre 7 jusqu'à 44% (**Tableau 49**). Nos résultats font partie des taux les plus bas, dans l'étude DIAD[93] la néphropathie est retrouvée chez 22% des patients.

Tableau 49: Taux de néphropathie diabétique dans différentes études.

Etudes	Néphropathie
Cosson et al. 2003,France[308]	28%
DIAD. 2005, USA[93].	22%
DYNAMIT. 2011, France[305]	44%
Cosson et al. 2013, France[167]	35,3%
BARDOT. 2014, Suisse[307].	44%
DADDY-D. 2015, Italie[302].	32,1%

FACTOR-64. 2015, USA[303].	7,3%
Notre étude. 2024, Algérie.	17,1%

6.1.11. Neuropathie autonome :

La neuropathie autonome est retrouvée chez 14,8% de nos patients, ce pourcentage varie selon les études de 11 jusqu'à 52% (**Tableau 50**). Nos résultats sont assez proches avec ceux de l'étude DIAD [93].

Tableau 50: Taux de neuropathie autonome dans différentes études.

Etudes	Neuropathie autonome
MiSAD. 1997, Italie[97]	18,9%
Cosson et al. 2003,France[308]	52%
DIAD. 2005, USA[93].	11,8%
BARDOT. 2014, Suisse[307].	42%
Notre étude. 2024, Algérie.	14,8%

6.2. Diagnostic de l'IMS par la TSMP :

Les résultats de notre étude prospective ayant inclus 210 patients diabétiques asymptomatiques avec un haut risque et très haut risque CV selon les recommandations ESC 2019[26] et SFC/SFD 2020[27] qui ont bénéficié d'un dépistage à la recherche d'IMS par TSMP montrent clairement une prévalence élevée d'ischémie chez cette catégorie de patients avec un taux d'IMS de 24,3%, si on prend en considération uniquement les patients à très haut risque CV cette prévalence augmente jusqu'à 40%.

La TSMP a permis de dépister 37 ischémies significatives (étendue $\geq 10\%$ de la surface du VG) dans le groupe THR (35,23%), ce qui constitue une prévalence élevée, qui est supérieure à la probabilité prétest des patients symptomatiques nécessitant un test d'ischémie non invasif fixée dans les recommandations ESC 2019 [105] à 15%.

Dans le groupe HR, la TSMP a permis de dépister 5 ischémies significatives (4,76%), ce qui constitue une prévalence assez basse, en la comparant à la probabilité prétest des patients symptomatiques ESC 2019. Cela correspond à une situation clinique où le test d'ischémie non invasif n'est pas indiqué, la prise en charge optimale des facteurs de risque est suffisante, des examens plus simples dits « modificateurs de risque » peuvent être utilisés dans cette

catégorie comme par exemple : le calcul du score calcique, échographie des carotides, index de pression systolique....

Les facteurs corrélés avec la présence d'IMS étaient : le taux d'HbA1c, la dyslipidémie, le taux de Cholestérol total, HDLc, DFG, protéinurie, le SCORE 2-Diabetes, la présence d'anomalie à l'ECG de repos et à l'échographie cardiaque et enfin le CAC score (**Tableau 51**).

En prenant en considération que le SCORE 2-Diabetes comprend les paramètres biologiques suscités, sachant que ce score est validé par l'ESC 2023 [29] et vu sa facilité de prise en main (application téléchargeable gratuitement [313]), cet outil paraît suffisant pour la stratification clinique du risque CV chez les diabétiques.

Tableau 51: Résumé des différentes variables analysées chez les patients de l'étude en fonction de la présence ou l'absence d'IMS.

Variables	IMS N=51	Pas d'IMS N=159	Total N=210	p
Age (ans)	63,25±8,24	60,92±8,78	61,49±8,69	0,096
Sexe :				
Homme	31(60,8%)	74(46,5%)	105(50%)	0,077
Femme	20(39,2%)	85(53,5%)	105(50%)	
Groupe :				
Très haut risque	42(82,4%)	63(39,6%)	105(50%)	<0,001
Haut risque	9(17,6%)	96(60,4%)	105(50%)	
Ancienneté du diabète (ans)	11,8±5,98	11,65±6,83	11,69±6,62	0,889
HbA1c (%) :				
>7%	44(86,3%)	84(52,8%)	128(61%)	<0,001
IMC (Kg/m²) :				
IMC normal	1(2%)	19(11,9%)	20(9,5%)	0,083
Surpoids	31(60,3%)	79(49,7%)	110(52,4%)	
obésité	19(37,3%)	61(38,4%)	80(38,1%)	
Périmètre abdominal (cm)	96,90±10,20	93,67±10,60	94,45±10,57	0,057
Obésité abdominale	25(49%)	80(50,3%)	105(50%)	0,872
Sédentarité :	9(17,6%)	30(18,9%)	39(18,6%)	0,845

Antécédent familial de maladie CV précoce :	9(17,6%)	26(16,4%)	35(16,7%)	0,829
Tabac :	3(5,9%)	20(12,6%)	23(11%)	0,183
HTA :	41(80,4%)	126(79,2%)	167(79,5%)	0,860
Dyslipidémie :	34(66,7%)	53(33,3%)	87(41,4%)	<0,001
Cholestérol Total (g/l)	1,96±0,31	1,75±0,35	1,80±0,36	<0,001
HDLc (g/l)	0,46±0,11	0,51±0,11	0,49±0,11	0,039
Rétinopathie diabétique :	20(39,2%)	44(27,7%)	64(30,5%)	0,119
Neuropathie autonome :	10(19,6%)	21(13,2%)	31(14,8%)	0,262
Néphropathie diabétique :	12(23,5%)	24(15,1%)	36(17,1%)	0,164
DFG (ml/min/1,73m²)	75,13±18,80	83,89±20,59	81,76±20,47	0,008
Protéinurie (mg/24h)	112,82±93,9	60,84±61,98	73,46±74,25	<0,001
Antécédent de MCV :	14(27,5%)	30(18,9%)	44(21%)	0,190
Score risque CV (% sur 10 ans)	29,79±9,65	23,85±10,36	25,29±10,49	<0,001
ECG de repos Pathologique	31(60,8%)	44(27,7%)	75(35,7%)	<0,001
Echographie cardiaque Pathologique	29(56,9%)	65(40,9%)	94(44,8%)	0,046
CAC score groupe HR (UA) :	298±446,61	62,42±183,65	82,61±224,82	0,002
≤42 UA	4(44,4%)	76(79,2%)	80(76,2%)	
>42 UA	5(55,6%)	20(20,8%)	25(23,8%)	0,019
CAC score groupe THR(UA) :	784,29±1185,89	789,10±1393,45	787,17±1308,43	0,985
≤42 UA	6(14,3%)	18(28,6%)	24(22,9%)	
>42 UA	36(85,7%)	45(71,4%)	81(77,1%)	0,088

La prévalence que nous avons retrouvée est proche de celles de plusieurs études [304,305,307,310]. Les différences retrouvées entre les études sont dues principalement aux critères de recrutement ainsi que la méthode utilisée pour le dépistage.

L'étude pionnière dans le dépistage d'IMS est l'étude milanaise MiSAD (Italie 1997)[97], il s'agit d'une étude prospective incluant 925 patients diabétiques type 2 asymptomatiques avec risque CV faible à intermédiaire. Les patients avec antécédents de maladie CV, de rétinopathie, d'insuffisance rénale ou d'HTA non contrôlée ont été exclus. Le dépistage a été fait par épreuve d'effort qui est positive chez 12,1% et chez qui une scintigraphie

myocardique au thallium a été réalisée retrouvant 6,4% d'IMS. Cette faible prévalence est liée à la catégorie de patient étudiée. Dans cette étude les facteurs de risque associés à la présence d'IMS étaient : le sexe masculin, l'âge, le cholestérol total, la protéinurie et particulièrement les anomalies à l'ECG de repos.

L'étude prospective de Cosson et al (France 2003)[308] a inclus 362 diabétiques asymptomatiques, sans antécédent cardiaque avec au moins un facteur de risque CV et un ECG de repos sans anomalie. Le dépistage par scintigraphie myocardique au thallium retrouve 33,4% d'IMS. Ces patients ont par la suite bénéficié d'une coronarographie qui était positive chez 1/3 d'entre eux (prévalence de 12,1% de sténose coronaire silencieuse). Les facteurs corrélés à la présence d'IMS étaient : le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans, la présence d'au moins 2 facteurs CV supplémentaires, le tabagisme et l'artériopathie périphérique.

L'étude de Rajagopalan et al (Etats Unis 2005)[314] qui a étudié rétrospectivement les dossiers de 1427 patients diabétiques asymptomatiques sans maladie CV connue qui ont déjà bénéficié d'un examen scintigraphique au thallium dans un but de dépistage. Retrouve une prévalence d'IMS à 18%. Les facteurs corrélés avec un examen positif étaient : le sexe masculin, l'âge, le taux d'HbA1c, l'artériopathie périphérique, le taux de LDLc et principalement la présence d'anomalie à l'ECG de repos.

L'étude prospective randomisée de Faglia et al (Italie 2005)[304] qui a comparé une stratégie de prise en charge avec et sans dépistage d'IMS avait recruté 141 diabétiques type 2 asymptomatiques avec au moins 2 facteurs de risque CV. Dans le groupe de patients qui ont bénéficié d'une épreuve d'effort et d'une échographie de stress, 21,4% avaient une IMS. Ces patients ont bénéficié d'une coronarographie qui retrouve une sténose coronaire silencieuse chez plus de la moitié d'entre eux (12,8% du groupe dépisté).

L'étude DIAD (Etats Unis 2005)[93] est jusqu'à aujourd'hui, l'étude prospective randomisée la plus importante dans le dépistage de l'IMS. Le recrutement a concerné 1123 diabétiques types 2 asymptomatiques de 50 à 75 ans. Ces patients ont été randomisés entre groupe dépisté et groupe non dépisté. Le dépistage s'est fait par TSMP au Sestamibi avec stress au dipyridamole. Les examens positifs (stress positif ou TSMP positive) ont été retrouvés chez 22% des patients dépistés, 15,9% avaient une TSMP positive. Les facteurs corrélés avec la présence d'IMS étaient : le sexe masculin, la durée du diabète plus de 11,7 ans et la présence de neuropathie autonome. L'application des guideline de l'époque (l'ADA

1998[315]) dans la sélection des patients à haut risque qui doivent bénéficier d'un dépistage a donné à l'équipe de l'étude DIAD une prévalence de l'IMS allant jusqu'à 40%, qui est un pourcentage similaire à celui de notre étude pour le groupe très haut risque.

Anand et al (Royaume Uni 2006)[312] se sont intéressés à la stratification du risque et la sélection des patients diabétiques pour un éventuel dépistage. Le moyen utilisé pour sélectionner les patients était le score calcique. En effet, 510 patients diabétiques de type 2 asymptomatiques ont bénéficié d'un CAC score, les sujets avec un CACscore>100 UA ont été dépistés par TSMP au Sestamibi avec stress physique ou pharmacologique. Cette méthode a permis d'identifier les patients à risque et par conséquent d'augmenter la prévalence de l'IMS à 31,7%. Le seul facteur prédictif d'IMS retrouvé dans cette étude était le CAC score. Suite à cette étude, le score calcique a commencé à être perçu par les différentes sociétés savantes comme un outil intéressant pour la stratification du risque.

L'étude DYNAMIT (France 2011)[305] est une étude prospective randomisée avec un objectif similaire à l'étude DIAD : comparer une stratégie de prise en charge des diabétique avec et sans dépistage de l'IMS. Pour cet effet, 631 patients diabétiques asymptomatiques avec plus de 2 facteurs de risque CV ont été randomisé. Le dépistage s'est fait par TSMP au Sestamibi avec stress physique ou pharmacologique. La prévalence de l'IMS était de 21,5%, ce qui est supérieur à la prévalence retrouvée dans l'étude DIAD et proche de notre prévalence qui est de 24,3% puisque la sélection, ici, intéressait les patients à haut risque CV.

L'étude BARDOT (Suisse 2014)[307] s'est intéressée au pronostic des patients avec IMS, avec une randomisation de leur traitement (traitement médical vs revascularisation). Le recrutement a englobé 400 patients diabétiques asymptomatiques avec une atteinte d'organe cible (artériopathie périphérique, rétinopathie, néphropathie ou neuropathie autonome) ou un âge >55 ans avec une durée du diabète >5 ans et plus de 2 facteurs de risque CV (tabagisme, hypertension artérielle, antécédents familiaux de maladie CV précoce ou hypercholestérolémie). Le dépistage s'est fait par TSMP au Sestamibi avec stress physique ou pharmacologique. L'IMS est retrouvée chez 22% des patients, résultat qui est proche de notre étude. Les facteurs corrélés à la présence de l'IMS étaient : le sexe masculin, l'âge, tabagisme, durée de diabète, artériopathie périphérique, neuropathie autonome, pression artérielle systolique élevée, créatinémie élevée et B-type natriurétique peptide élevé.

D'autres études ont procédé au dépistage de l'IMS par des examens autres que la scintigraphie. Par exemple, l'étude DADDY-D (Italie 2015)[302] qui a recruté 520 patients

diabétiques asymptomatiques de 50 à 70 ans, avec ECG sans anomalie et un score de risque CV >10% selon « *the Italian Risk Chart* »[316]. Randomisés en groupe dépisté et groupe non dépisté, le dépistage a été fait par épreuve d'effort. Le dépistage a retrouvé 7,6% d'IMS uniquement. Cette prévalence extrêmement basse est sans doute due à la faible sensibilité de l'épreuve d'effort. La coronarographie faite chez ces patients a permis de retrouver une sténose coronaire silencieuse chez 17 patients (4,6%) et 12 d'entre eux ont été revascularisés.

Une autre approche a été faite par l'étude FACTOR-64 (Etats Unis 2015) [303] qui est une étude prospective randomisée touchant 900 patients diabétiques asymptomatiques qui ont été séparés entre groupe dépisté et non dépisté. Le dépistage a été fait par Coroscan, avec lequel 10,7% de sténose sévère ont été retrouvées.

L'étude PRISM (Inde 2020)[310] s'est intéressée au dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques asymptomatiques en utilisant l'ECG d'effort et mesure par échographie de l'épaisseur intima-media carotidienne (EIM)[317]. Chez 338 patients, l'IMS a été retrouvée chez 23,1% d'entre eux. Les facteurs corrélés avec la présence d'IMS étaient : le sexe masculin, l'âge, l'EIM >0,7mm et la dyslipidémie.

A travers une revue de la littérature non exhaustive, nous avons colligé les publications qui nous ont paru les plus pertinentes concernant le dépistage de l'IMS chez les diabétiques. Nos résultats semblent concordants avec ceux d'autres études comparables (**Tableau 52**).

Tableau 52: Comparaison des résultats des différentes études sur le dépistage de l'IMS chez les diabétiques.

Etude	N	Patients	Moyen de dépistage	Prévalence IMS	Facteurs prédictifs d'IMS
MiSAD, Italie 1997 [97].	925	Diabétiques type 2 avec risque CV faible à intermédiaire.	Epreuve d'effort, si positive TSMP	6,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe • Age ; • Cholestérol T ; • Protéinurie ; • Anomalie ECG de repos.
Cosson et al, France 2003 [308].	362	Diabétiques avec au moins un FDRCV de plus.	TSMP	33,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe ; • Age ; • Présence de 2 FDCV ; • Tabac ; • Artériopathie périphérique.
Rajagopalan et al, Etats Unis 2005 [314].	1427	Diabétiques sans maladie CV connue.	TSMP	18%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe ; • Age ; • HbA1c ; • Artériopathie périphérique ; • LDLc ;

					<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie ECG de repos.
Faglia et al, Italie 2005 [304].	141	Diabétique de type 2 de 45 à 75 ans avec au moins 2 FDRCV	Epreuve d'effort et échographie de stress.	21,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Non analysés.
DIAD, Etats Unis 2005 [93].	1123	Diabétique type 2 de 50 à 75 ans.	TSMP avec stress au dipyridamole.	15,9%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe ; • Durée du diabète ; • Neuropathie autonome ; • CAC score.
Anand et al, Royaume Uni 2006 [312].	510	Diabétique type 2.	TSMP si le CAC score est >100 UA.	31,7%	<ul style="list-style-type: none"> • CAC score.
DYNAMIT, France 2011 [305].	631	Diabétique type 2 de 50 à 75 ans avec plus de 2 FDRCV.	TSMP	21,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Non analysés.
BARDOT, Suisse 2014 [307].	400	Diabétique avec atteinte d'organe cible ou un age >55 ans et durée de diabète >5ans et 2 FDRCV.	TSMP	22%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe ; • Age ; • Tabagisme ; • Durée du diabète ; • Artériopathie périphérique ; • Neuropathie autonome ; • Pression artérielle systolique ; • Créatinémie élevée ; • B-type natriuretic peptide élevé.
DADDY-D, Italie 2015 [302].	520	Diabétiques de 50 à 70 ans avec score de risque CV Italien >10%	Epreuve d'effort	7,6%	<ul style="list-style-type: none"> • Non analysés.
FACTOR-64, Etats Unis 2015 [303].	900	Diabétiques.	Coroscan	10,7%	<ul style="list-style-type: none"> • Non analysés.
PRISM, Inde 2020 [310]	338	Diabétiques type 2 sans maladie CV connues	Epreuve d'effort et mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne.	23,1%	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe ; • Age ; • Epaisseur intima-media >0,7mm ; • Dyslipidémie.
Notre étude, Algérie 2024.	210	Diabétiques avec haut et très haut risque CV selon l'ESC2019 et la SFC/SFD2020.	TSMP	24,3%	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ; • Dyslipidémie ; • Cholestérol total ; • HDLc ; • DFG ; • Protéinurie ; • Score 2-diabetes ; • Anomalie à l'ECG de repos et à l'échographie cardiaque ; • CAC score.

6.3. Score calcique :

Dans notre étude, seul les patients du groupe haut risque avaient une corrélation significative entre le CAC score et la présence d'IMS ($p < 0,001$) avec proportionnalité entre la stratification par le CAC score et la prévalence de l'IMS. Les patients du groupe THR avec et sans IMS avaient une différence de CAC score non significative ($p = 0,985$).

Dans le groupe HR, une IMS a été retrouvée chez 3,2% des patients avec CAC score < 10 UA, 10,7% des patients avec CAC score entre 11-100 UA, 25% de patients avec CAC score entre 101-400 UA et 28,6% des patients avec CAC score > 400 UA, ces différences sont statistiquement significatives $p = 0,033$.

Un CAC score > 100 UA dans le groupe HR multiplie par 6 le risque d'avoir une IMS (OR=6.182 IC95% [1,44-26,54]).

L'étude prospective de He et al [318] s'est basée sur cette classification et a comparé les résultats du CAC score et ceux de la TSMP chez 411 sujets asymptomatiques. Cette étude a trouvé qu'aucun patient ayant un CAC score < 10 UA, n'avait d'anomalies perfusionnelles à la TSMP. Les patients ayant un score entre 10 et 100 UA, avaient une TSMP positive dans 2.6% des cas. Ceux ayant un score entre 100 et 400 UA avaient une TSMP positive dans 11.3%. Quant aux patients qui avaient un score > 400 UA, la TSMP était positive dans 46% des cas. Cette étude a conclu que le CAC score permet de distinguer les patients à haut risque CV de ceux à faible risque et constitue un bon moyen de dépistage pour les patients asymptomatiques.

L'étude d'Olson et al [319] portant sur 302 diabétiques, a trouvé que le CAC score était proportionnel avec l'âge. Il était ≥ 400 UA dans 5% des cas chez les patients asymptomatiques, dans 25% des cas chez les patients aux antécédents d'angor ou d'EE positive et dans 80% des cas chez les patients aux antécédents d'IDM ou ayant une sténose coronaire significative à la coronarographie.

D'un point de vue pronostique, dans le suivi de l'étude VADT [142], les malades diabétiques âgés de plus de 60 ans, ayant un score calcique inférieur à 100 UA avaient un risque CV faible alors que ceux ayant un score calcique supérieur à 400 UA avait un risque CV élevé proche de 50% sur 5 années de suivi.

L'étude de Raggi et al [140], a porté sur 10377 patients asymptomatiques dont 903 diabétiques de type 2. Ces patients ont été suivis pendant une moyenne de 5 ans. L'étude a

montré que quel que soit le résultat du CAC score, le taux de mortalité était plus important chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques. Le taux de mortalité augmentait de 44% (IC95% [20-80]) chez les diabétiques, quand on changeait d'un niveau à un autre plus élevé (suivant les niveaux de Rumberger) et le taux de mortalité à 5 ans était inférieur à 1% pour un CAC score <10 UA, chez les diabétiques et les non diabétiques.

Au cours du suivi de l'étude prospective PREDICT [146] menée pendant 4 ans chez 589 patients diabétiques de type 2 sans antécédents. 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 dédoublement est associé à une majoration de 32 % de ce risque.

L'étude prospective de Malik et al [147] a inclus 881 sujets diabétiques sans maladie coronarienne connue. Le suivi moyen de chaque participant a été de 11,1 ans et a consisté en le recueil de la survenue d'un événement ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Le CAC score était indépendamment associé à la maladie coronarienne dans les analyses multivariées (OR=1,30 ; IC95% [1,19-1,43]). L'amélioration du reclassement des patients de l'étude grâce au CAC score était nette, tout en étant également un bon indicateur pronostique de la coronaropathie.

Ces résultats n'étaient pas tout à fait compatibles avec ceux trouvés par Qu et al [320] qui a porté sur 269 diabétiques de type 2 asymptomatiques qui ont été suivis pendant une moyenne de 6,3 ans. Comme l'étude suscitée, la prévalence des calcifications coronaires était plus élevée chez les diabétiques par rapport aux témoins et la fréquence d'évènements cardiaques était plus élevée chez le groupe ayant des calcifications coronaires par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Mais l'étude n'a pas trouvé de valeur pronostique additive au score calcique par rapport aux données cliniques.

6.4. ECG de repos et épreuve d'effort :

Dans notre étude, nous avons retrouvé 60,8% d'ECG de repos pathologiques chez les patients avec IMS, avec une différence significative en comparaison avec les patients sans IMS et un risque multiplié par 4 en cas d'ECG pathologique (OR=4,05 IC95% [2,092-7,845]).

En absence de trouble de la repolarisation, l'ECG de repos ne permet pas d'écarter une insuffisance coronarienne. Certains diabétiques asymptomatiques peuvent avoir une coronaropathie sévère malgré un ECG de repos normal[321,322].

L'étude de Paillole et al [323] a évalué la sensibilité et la spécificité de l'holter ECG, de l'ECG d'effort et de la scintigraphie myocardique chez 59 sujets diabétiques. La sensibilité et la spécificité de l'holter ECG étaient de 25% et de 88% respectivement. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 25% et de 74% respectivement.

L'holter ECG a une sensibilité faible et a peu d'intérêt dans le dépistage de l'IMS mais révèle parfois une neuropathie autonome cardiaque considérée comme marqueur d'IMS.

Pour ce qui est de l'épreuve d'effort, dans notre étude nous avons retrouvé une sensibilité de 51,16%, une spécificité de 63,78%, une valeur prédictive positive à 32,35%, une valeur prédictive négative à 79,41% et une exactitude diagnostique à 60,59%.

Ces résultats sont en concordance avec ceux de la littérature. Une méta-analyse [323] portant sur 147 études et incluant 24 000 patients, a montré une grande variabilité des sensibilité et spécificité de l'EE entre les différentes équipes. La sensibilité moyenne était de 68% (entre 23-100%) et la spécificité moyenne de 77% (entre 17-100%).

La spécificité de cet examen diminue chez les patients à faible risque CV, et il y a un manque de sensibilité chez les patients à haut risque CV présentant une atteinte coronaire monotronculaire [324].

Chez le diabétique, une sensibilité diversement appréciée de 50 à 67% avec une spécificité évaluée aux alentours de 75% et des valeurs prédictives positives et négatives de 46 et 87% respectivement sont rapportés [325].

Une EE d'effort maximale négative est généralement de bon pronostic mais elle n'élimine pas une coronaropathie chez le diabétique [17,326].

L'étude de Paillole et al [323], a trouvé une sensibilité et une spécificité de l'EE à 75% et de 77% respectivement, et des valeurs prédictives positives et négatives de 63% et de 86% respectivement. Dans le sous-groupe des diabétiques asymptomatiques les caractéristiques de l'examen chutaient, la sensibilité était de 67%, la spécificité de 73%, la valeur prédictive positive de 46% et la valeur prédictive négative de 87%.

Dans le cadre du dépistage de l'IMS, Bacci et al [327] ont été les premiers à soulever le problème des faux négatifs à l'EE chez les diabétiques type 2. 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 de 18% à l'épreuve d'effort, cette prévalence a été réestimée à 29% après coronarographie.

Dans la même optique, Kim et al [328] présentaient une étude portant sur 213 diabétiques type 2 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 60 ans ou ayant une durée du diabète supérieure à 10ans.

Certes, plusieurs études [329–331] ont noté qu'une EE positive augmentait le risque de survenue d'évènements cardiaques majeurs de 6 à 7 fois chez le diabétique. Cependant, l'étude MRFIT [332] a montré que près de 2/3 des hommes diabétiques décédés d'un IDM avaient un test d'effort initial normal.

Pour toutes ces raisons, nous estimons que l'épreuve d'effort ne doit pas être considérée comme examen de dépistage de l'IMS. Néanmoins, sa valeur pronostique ainsi que son caractère physiologique en font un excellent test de stimulation pour TSMP.

6.5. Suivi des patients :

Bien que notre travail n'avait pas d'objectif pronostique, cependant la période de suivi courte de 6 mois nous a permis de retrouver une incidence d'évènements cardiaques majeurs élevée pour nos patients, qui ont déjà étaient sélectionnés par rapport à leur haut risque CV. En effet, on retrouve une incidence de MACE sur l'ensemble de notre échantillon à 1,4% sur 6 mois.

En prenant en considération les résultats de la TSMP, la présence d'ischémie est corrélée à une incidence de MACE à 3,9% à 6 mois et son absence à 0,6% à 6 mois. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature pour ce qui est de la valeur pronostique de la TSMP.

L'étude de Zellweger et al [269], a porté sur 1737 diabétiques indemnes de maladie coronaire. L'incidence annuelle de MACE était de 2,2% par an chez les patients asymptomatiques, 3,2% chez les patients qui avaient des douleurs angineuses, et de 7,7% chez ceux ayant une dyspnée d'effort. En tenant compte de la symptomatologie et des résultats de la TSMP, ces taux augmentaient avec un examen positif à 3,4%, à 5,6% et à 13,2% respectivement. Cette étude a conclu que la TSMP avait une puissante valeur pronostique, permettant une réelle stratification des patients diabétiques.

Dans l'étude de Faglia et al [304]. Le suivi des diabétiques asymptomatiques pendant une durée moyenne de 4,5 ans a permis de mettre en évidence une réduction des MACE dans le groupe dépisté par rapport au groupe témoin de 5,6% de MACE/an à 1,4%/an ($p=0,018$).

La suite de l'étude DIAD publiée en 2009 [333] qui s'est intéressée au suivi des patients sur une période moyenne de 4,8 ans n'a pas retrouvé de baisse significative des MACE dans le groupe dépisté comparativement au groupe témoin, néanmoins les patients avec IMS avaient une incidence élevée de MACE. En effet, 12,1% des patients avec défaut modéré à sévère à la TSMP ont eu un MACE lors du suivi contre 2% des patients avec TSMP normale (Hazard Ratio à 6,3 IC95% = [1,9-20,1], $p=0,001$).

Pour ce qui est de l'étude DYNAMIT[305], elle a été interrompue précocement en raison de difficultés au recrutement et un faible taux inattendu de MACE dans les deux groupes (proche de 2,4% par an).

Dans l'étude BARDOT[307], le suivi des patients sur une moyenne de 2 ans a permis de mettre en évidence un taux de MACE 3 fois plus élevé chez les patients avec IMS (2,9% vs 9,8%). Par contre, la randomisation du traitement n'a montré aucune différence entre traitement médical et la revascularisation ($p=0,215$).

Pour l'étude DADDY-D [302], le suivi de 3,6 ans en moyenne des deux groupes, dépistés et témoins, n'a pas mis en évidence de différence significative des MACE (4,6% vs 5,4% $p=0,678$).

Dans une méta-analyse sur le dépistage de l'IMS chez les diabétiques asymptomatiques[19], portant sur 3299 patients suivis sur 4,1 ans en moyenne. Le dépistage a permis une réduction des MACE de 27% (Risque Relatif=0,73 IC95% = [0,55-0,97] $p=0,028$). Cette réduction concernait les IDM non fatals et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais sans impact sur les morts d'origine cardiaque et les angors instables.

6.6. Coût économique :

Notre étude a permis d'estimer le coût du dépistage de l'IMS chez les diabétiques à haut risque CV. Le cout d'un dépistage qui adopte une stratégie diagnostique basée sur l'évaluation du risque CV et le score calcique avant d'arriver à la TSMP est nettement moins élevé qu'un dépistage direct par TSMP. L'application de cette stratégie diagnostique fait baisser le coût du dépistage d'au moins 25% en moyenne par patient (18.476 DA vs 25.000 DA). Cette baisse paraît encore plus intéressante quand on prend en considération le fait que

ce dépistage, en cas de négativité, doit être refait chez les catégories de diabétiques à haut risque CV tous les 2 à 3 ans.

6.7. Limites de notre étude :

Notre travail comporte quelques limites qui sont :

- Etude mono-centrique ayant inclus uniquement les patients ayant droit pour bénéficier de soins au sein de notre structure militaire, donc un biais de sélection ne peut être exclu.
- La période de suivi assez courte de 6 mois ne nous a pas permis d’avoir des données pronostiques fiables, sachant que la plupart des études sur l’IMS ont un suivi moyen de 3 à 5 ans.
- Les différentes explorations (bilan biologique, ECG, échographie cardiaque) n’ont pas pu être centralisées et ont été fait dans différents laboratoires et chez des cardiologues différents.
- La non-disponibilité du dipyridamole sur le territoire national à partir du mois d’Avril 2023 a empêché la réalisation des examens de stress pharmacologique chez les patients ne pouvant faire l’épreuve d’effort. Cette pénurie a probablement engendré un biais de sélection pendant les 6 dernier mois de recrutement (d’Avril 2023 jusqu’à Septembre 2023).

6.8. Avantages de notre étude :

Notre travail se caractérise par quelques points forts qui sont :

- Il s’agit de la première étude Algérienne ayant évalué le dépistage de l’IMS chez les diabétiques en utilisant la TSMP couplée au score calcique.
- Tous les examens scintigraphiques et calcul du score calcique ont été réalisés selon le même protocole et en utilisant les mêmes machines.
- Notre étude a évalué l’utilité du score calcique dans la stratégie de dépistage de l’IMS.
- Notre étude a également évalué l’aspect économique d’une meilleure stratégie de sélection des patients diabétiques pour un éventuel dépistage d’IMS.

CHAPITRE VII : RECOMMANDATIONS ET ALGORITHME DIAGNOSTIQUE

Les résultats de notre étude nous ont permis d'élaborer un algorithme diagnostique de l'IMS chez les diabétiques, cet algorithme ne se base pas uniquement sur un seul examen de dépistage mais sur une véritable stratégie diagnostique dont l'évaluation du risque CV constitue le principal pilier.

Les conditions nécessaires que nous avons choisies pour l'élaboration de cette stratégie sont :

- Une facilité d'utilisation par les praticiens avec une stratification du risque CV basée sur quelques facteurs clés cliniques et biologiques simple d'accès ;
- Une concordance avec les recommandations des sociétés savantes actuelles ;
- Une sélection des patients qui doivent bénéficier d'exploration scintigraphique. Celle-ci doit être équilibrée, avec des indications ni trop larges avec un nombre important d'exams inutiles, ni trop restreintes avec peu de patients explorés et beaucoup d'ischémie non dépistées.
- Une optimisation du rapport coût/bénéfice par l'utilisation du score calcique pour une certaine catégorie de patient dont l'indication d'une exploration scintigraphique est incertaine.

Les recommandations issues de ce travail sont (**Figure 77**) :

Les patients diabétiques asymptomatiques qui doivent bénéficier d'un dépistage de l'IMS par un examen non invasif, comme la tomoscintigraphie myocardique de perfusion, sont :

- Les patients avec anomalies à l'ECG de repos pratiqué de façon annuelle ou à l'échographie cardiaque ;
- ou les patients classés comme très haut risque CV avec un SCORE-2 Diabetes $\geq 20\%$ (SCORE 2-Diabetes qui est calculé à partir du : sexe, âge, âge au diagnostic du diabète, tabagisme, pression artérielle systolique, HbA1c, Cholestérol total, HDLc et le Débit de filtration glomérulaire),

Pour les patients sans anomalie ECG ou à l'échographie cardiaque et qui sont classés haut risque CV avec SCORE-2 Diabetes $\geq 10\%$ et $< 20\%$ l'analyse de leurs score calcique est nécessaire, un CAC score bas (CAC score ≤ 10 UA selon la classification de Rumberger ou < 42 UA selon les résultats de notre étude) arrêtera l'exploration, une prise en charge des facteurs de risque est suffisante. Un CAC score élevé aboutira, par contre, à un dépistage par scintigraphie.

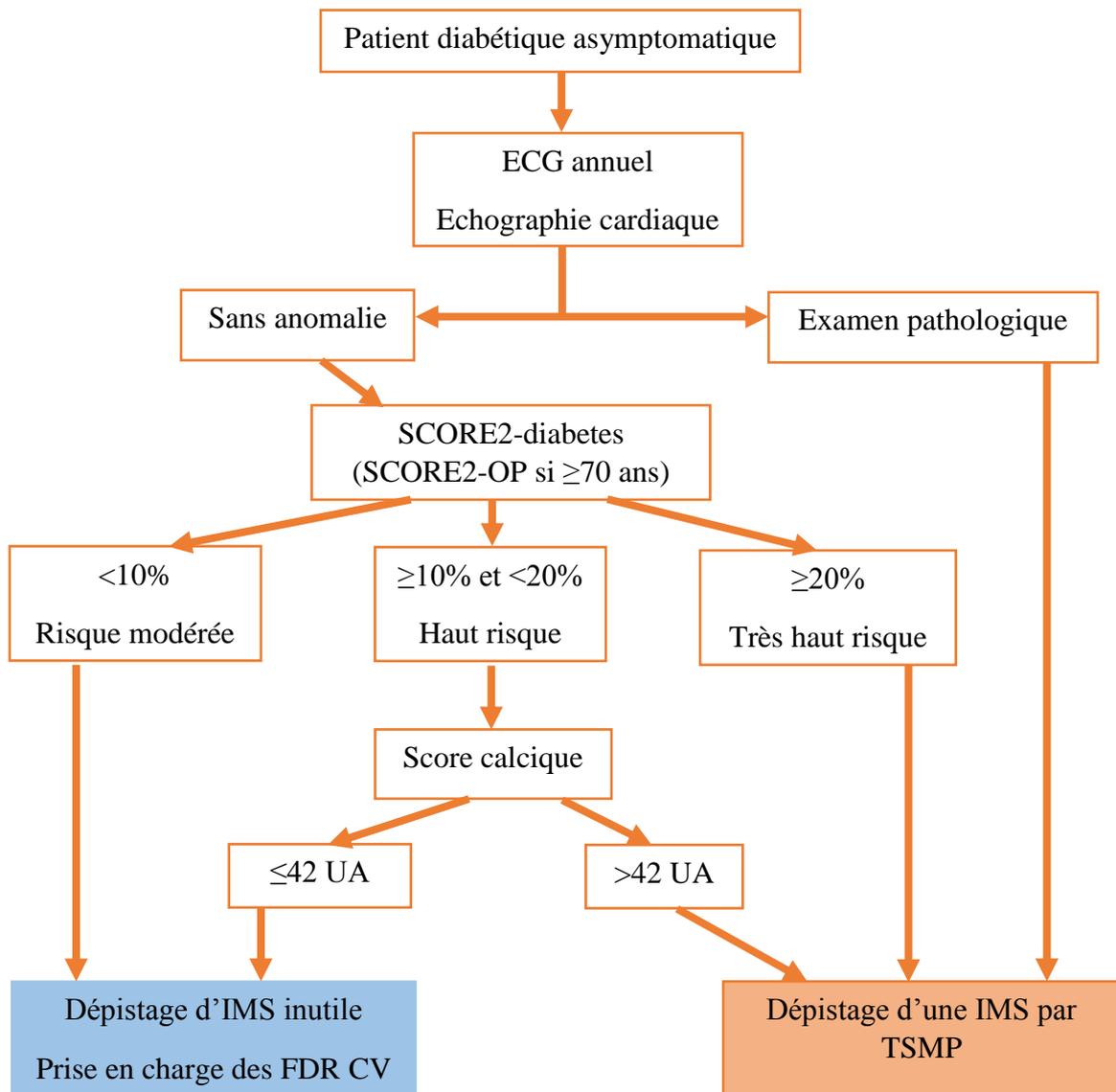


Figure 77: Algorithme de la stratégie diagnostique dans le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques.

CHAPITRE VIII : PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous avons essayé d'étudier une des complications du diabète qui est une complication cardiovasculaire redoutée de par son caractère silencieux difficile à dépister.

L'intérêt de la tomoscintigraphie myocardique de perfusion dans le dépistage de cette pathologie est indéniable. De part son caractère fonctionnel, cet examen est actuellement le test de dépistage le plus utilisé et le plus étudié dans l'IMS. Malheureusement, le nombre des centres de médecine nucléaire en Algérie reste insuffisant à la population et reste limité aux grandes villes du nord. Un développement de ces centres, étatiques ou privés, est primordial dans le but d'améliorer la prise en charge des patients à risque cardiovasculaire et spécifiquement les patients diabétiques.

Les recommandations et l'algorithme diagnostique de l'IMS que nous proposons nécessitent d'être validés par d'autres études similaires à la nôtre dans d'autres régions du pays. Ainsi des études multicentriques avec échantillons plus larges nous donneront une vue globale de l'IMS chez les diabétiques propre à notre population, nos praticiens et nos moyens diagnostiques.

Notre travail doit être complété par une étude pronostique pour évaluer l'impact du dépistage de l'IMS au long cours. Une étude interventionnelle peut être envisagée où l'objectif principal sera l'évaluation du traitement de l'IMS chez les diabétiques.

Au final, une gestion optimale et correction des facteurs de risque associés au diabète doivent être pour le médecin, l'exigence première en matière de prévention cardiovasculaire.

CHAPITRE IX : CONCLUSION :

Pour ce travail, nous avons opté pour un sujet fédérant plusieurs centres d'intérêts :

- D'abord, la prévalence mondiale du diabète est en constante augmentation avec une croissance conséquente du nombre de patients avec les complications dégénératives de cette affection, dominées par la pathologie cardiovasculaire.
- Le diabète pose en termes de santé publique un véritable problème quant à sa prise en charge, si la prévention de sa survenue est actuellement envisageable, sa mise en œuvre suppose l'intervention de plusieurs acteurs (pouvoirs publics, corps médical, nutritionnistes, médias...), condition qui est difficile à mettre en place.
- La morbi-mortalité qui découle des complications cardiovasculaires du diabète est considérable, elle constitue un handicap majeur sur le plan socio-économique.
- Ces arguments militent en faveur du diagnostic précoce de ces complications notamment de l'IMS.
- Un dépistage systématique de l'IMS chez tous les diabétiques est non seulement inutile, mais en plus très coûteux et astreignant pour être mis en place. Une sélection précise des patients qui doivent bénéficier d'un dépistage est primordiale.

Grâce à sa bonne valeur diagnostique et pronostique, la TSMP est une méthode précise pour rechercher et évaluer la maladie coronaire silencieuse chez les patients diabétiques. Elle nous permet une réelle stratification du risque CV, permettant d'optimiser le traitement anti-ischémique, et de mieux sélectionner les patients candidats à la coronarographie.

Nous mettons en évidence quelques facteurs facilement accessibles prédictifs d'une éventuelle IMS. Principalement la présence d'anomalie à l'ECG de repos ou à l'échographie cardiaque, déséquilibre glycémique à travers un taux d'HbA1c élevé, une dyslipidémie avec un taux de cholestérol total élevé ou HDLc bas, une atteinte rénale avec DFG bas ou une protéinurie élevée.

Le score de risque de morbi-mortalité « SCORE-2 Diabetes », qui est actuellement en vigueur dans l'évaluation du risque CV chez les diabétiques dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2023, a été analysé chez nos patients et semble fortement corrélé à la présence d'IMS. Ce score a l'avantage, non seulement, d'englober les

facteurs prédictifs suscités, mais aussi d'avoir une facilité d'utilisation le rendant idéal pour classer nos patients.

Au final, notre travail souligne l'éventuelle place de nouveaux marqueurs de la maladie coronarienne chez le diabétique, plus précisément le score calcique, qui semble avoir une valeur prédictive négative intéressante chez les patients à haut risque CV. Cette VPN est suffisante, d'un point de vue dépistage, pour exclure les patients à faible probabilité d'avoir une IMS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults with Type 2 Diabetes: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 145, *Circulation*. *Circulation*; 2022. p. 722–59.
2. Shah A, Isath A, Aronow WS. Cardiovascular complications of diabetes. Vol. 17, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 2022. p. 383–8.
3. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. *Int J Mol Sci*; 2022.
4. Kolarić V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančič V. Chronic complications of diabetes and quality of life. *Acta Clin Croat*. 2022;61(3):520–7.
5. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. Vol. 64, *Diabetologia*. *Diabetologia*; 2021. p. 275–87.
6. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022 Feb 1;65(2):275–85.
7. Schmitt VH, Hobohm L, Münzel T, Wenzel P, Gori T, Keller K. Impact of diabetes mellitus on mortality rates and outcomes in myocardial infarction. *Diabetes Metab*. 2021 Jul 1;47(4).
8. Rokicka D, Bożek A, Wróbel M, Nowowiejska-Wiewióra A, Szymborska-Kajane A, Stołtny T, et al. Identification of Silent Myocardial Ischemia in Patients with Long-Term Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 1;19(3).
9. McCoy RG, Swarna KS, Jiang DH, Van Houten HK, Chen J, Davis EM, et al. Enrollment in High-Deductible Health Plans and Incident Diabetes Complications. *JAMA Netw open*. 2024 Mar 22;7(3):e243394.
10. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsén T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41(7):784–90.
11. 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. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Oct 1;24(4):956–62.
12. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: Assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 1;25(3):610–8.
13. Mfeukeu-Kuate L, Meyanui VA, Jingi AM, Ndobu-Koe V, Mballa F, Ntep-Gweth M, et al. Prevalence and determinants of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in Cameroon: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2022 May 1;42.
14. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT, et al. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: A

- report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Am J Cardiol.* 1991 Sep 15;68(8):729–34.
15. Valensi P, Sachs RN, 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 Feb 1;24(2):339–43.
 16. Valensi, P and Paries, J and Torremocha, F and Brulport, V and Sachs, RN and Vanzetto, G and Levy, M and Lormeau, B and Halimi S. Predictive value of silent myocardial ischemia in diabetic patients. Influence of age. *Diabetologia.* 2000;43:A61--A61.
 17. Vanzetto G, Benhamou PY, Halimi S, Cordonnier D, Hammoud T, Denis B, 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 Jan 1;22(1):19–26.
 18. Janand-Delenne, B and Labastie, N and Habib, G and Savin, B and Vague, P and Lassmann-Vague V. Poor prognosis of silent myocardial ischemia: A two-year follow-up of 203 diabetic patients. *Diabetologia.* 2000;43:A62--A62.
 19. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):838–46.
 20. Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M, Blasco A, Masquet C, Monassier JP, et al. Coronaires et diabète. *Diabete Metab.* 1995 Dec 1;21(6):446–51.
 21. Laversin S, Durocher A. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications : recommandations de l'ANAES. *Diabetes Metab.* 1999;25.
 22. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab.* 2004 Apr 1;30(3 III):3S3–18.
 23. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Oct 1;30(10):2729–36.
 24. Greenland P, Joseph Alpert CS, George Beller FA, Emelia Benjamin FJ, 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 Cardiovas. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):e50–103.
 25. 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). *Eur Heart J.* 2013 Oct 14;34(39):3035–87.
 26. 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 Associ. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255–323.
27. 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 Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021 Feb 1;114(2):150–72.
 28. ADA. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan 1;44(January):S125–50.
 29. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043–140.
 30. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(January):S158–90.
 31. Saraste A, Knuuti J, Bax J. Screening for Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Dec 1;25(12):1865–71.
 32. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018 Sep 6;379(10):924–33.
 33. Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A, et al. Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 1997 Nov 1;23(5):409–16.
 34. Varga A, Garcia MAR, Picano E. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol.* 2006 Aug 15;98(4):541–3.
 35. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018 Sep 14;39(35):3322–30.
 36. Heydari B, Juan YH, Liu H, Abbasi S, Shah R, Blankstein R, et al. Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging Effectively Risk Stratifies Diabetic Patients with Suspected Myocardial Ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Apr 1;9(4).
 37. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336–45.
 38. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age. *Circulation.* 2006 Jan 3;113(1):30–7.
 39. 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 Cardiol.* 2022 Jan 1;7(1):36–44.
 40. Hussain A, Ballantyne CM, Nambi V. Zero Coronary Artery Calcium Score: Desirable, but Enough? Vol. 142, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 917–9.
 41. L. Legrand CLF. Screening for myocardial ischemia in diabetics: When and how? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat.* 2019;(2–7).

42. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, Berman DS, Druz RS, Malik S, et al. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb 1;9(2):176–92.
43. Koca F, Özmen G. Independent predictors of true positivity of positive myocardial perfusion imaging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Mar 1;28(5):1812–20.
44. Xue R, Ren Z, Zhao H, Xu J, Li S, Lin S, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and CT myocardial perfusion imaging among patients with and without Diabetes. *Eur J Radiol*. 2023 Oct 1;167.
45. Kitagawa K. Pushing Boundaries: Cardiac Computed Tomography Reveals Myocardial Microvascular Dysfunction in Patients With Diabetes. Vol. 24, *Korean Journal of Radiology*. *Korean J Radiol*; 2023. p. 1057–8.
46. Soboleva GN, Minasyan AA, Gaman SA, Rogoza AN, Molina LP, Soboleva T V., et al. Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: features of perfusion volume computed tomography of the heart in a pharmacological test with adenosine triphosphate. *Ter Arkh*. 2023;95(4):309–15.
47. Yu Y, Yang W, Dai X, Yu L, Lan Z, Ding X, et al. Microvascular Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Without Obstructive Coronary Stenosis and Its Association With Angina. *Korean J Radiol*. 2023 Nov 1;24(11):1081–92.
48. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999 Dec 1;138(6 I):1025–32.
49. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, et al. Cardiac Events in 735 Type 2 Diabetic Patients Who Underwent Screening for Unknown Asymptomatic Coronary Heart Disease 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. 2002 Nov 1;25(11):2032–6.
50. Shou Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, et al. Progress in the treatment of diabetic cardiomyopathy, a systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2024 Apr 1;12(2).
51. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023 Jan 1;135(Suppl 1):7–17.
52. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S19–40.
53. WHO. Classification of diabetes mellitus. Geneva, world health organisation. 2019.
54. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022 Sep 29;130(S 01):S1–8.
55. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. Vol. 65, *Diabetologia*. *Diabetologia*; 2022. p. 3–13.
56. Collin de l'Hortet G. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph des Lab*. 2018 May 1;2018(502):26–32.
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 Jan 1;52(1):102–10.

58. Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, Huyvaert M, Salazar-Cardozo C, Lecoeur C, et al. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Mol Metab.* 2017 Jun 1;6(6):459–70.
59. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, De Bakker PIW, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* (80-). 2007 Jun 1;316(5829):1331–6.
60. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):81–90.
61. FID. L'atlas du diabète de la FID. Vol. 9ème édit, FID. 2019. 176 p.
62. WHO. Enquête STEPwise Algérie 2016-2017 : Meilleure connaissance du profil de santé des Algériens pour les facteurs de risque des maladies non transmissibles. Geneva, world health organisation. 2018.
63. Belhadj M, Lhassani H, Khochtali I. Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux. *Médecine des Mal Métaboliques.* 2019;13:eS4–7.
64. Mäenpää M, Kujala I, Harjulahti E, Stenström I, Nammass W, Knuuti J, et al. The impact of diabetes on the relationship of coronary artery disease and outcome: a study using multimodality imaging. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Dec 1;22(1).
65. Yoshida-Montezuma Y, Keown-Stoneman CDG, Birken CS, Maguire JL, Brown HK, Anderson LN. Association of birthweight with diabetes, hypertension, and ischemic heart disease in young adulthood: a retrospective cohort study. *J Dev Orig Health Dis.* 2023 Dec 15;14(6).
66. Gaemperli O, Lüscher TF, Bax JJ. View point: What should the future design of clinical imaging studies be. Vol. 34, *European Heart Journal.* Oxford Academic; 2013. p. 2432–5.
67. Schindler TH, Valenta I. Coronary microvascular dysfunction and prognostication in diabetes mellitus. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2023 May 1;24(5):572–3.
68. Xu S, Liu J, Zhao D, Yang N, Hao Y, Zhou Y, et al. The association between the AIP and undiagnosed diabetes in ACS patients with different body mass indexes and LDL-C levels: findings from the CCC-ACS project. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Dec 1;23(1).
69. Zdzierak B, Zasada W, Rakowski T, Krawczyk- Ożóg A, Bartuś S, Surdacki A, et al. Influence of diabetes mellitus on the invasive assessment of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Polish Arch Intern Med.* 2023 Dec 25;133(11).
70. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nat* 1980 2885789. 1980;288(5789):373–6.
71. Jerez S, Sierra L, Coviello A, de Bruno MP. Endothelial dysfunction and improvement of the angiotensin II-reactivity in hypercholesterolemic rabbits: Role of cyclooxygenase metabolites. *Eur J Pharmacol.* 2008 Feb 2;580(1–2):182–9.
72. Boulanger CM, Duperray A R V. Pathologie de l'endothélium. *Biol Pathol du coeur des Vaiss Esther John Libbey Eurotext.* 2007;343–67.
73. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. *Endocr Rev.* 2001 Feb 1;22(1):36–52.
74. Valensi P, Chanu B, Albertini JP, Cosson E. Nouveaux intégrateurs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques. *Sang Thromb Vaiss.* 2006 Nov 1;18(9):471–7.

75. 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. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
76. Li K, Yang X, Li Y, Xu G, Ma Y. Relationship between stress hyperglycaemic ratio and incidence of in-hospital cardiac arrest in patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Dec 1;23(1).
77. Wautier JL. Récepteurs des produits de glycation avancée et diabète sucré. *Sang Thromb Vaiss*. 1998 Jan 13;9(10):637–41.
78. Karagiannidis E, Moysidis D V., Papazoglou AS, Panteris E, Deda O, Stalikas N, et al. Prognostic significance of metabolomic biomarkers in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1;21(1).
79. Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ, Cooper TM, Temple RC, Clark PMS, et al. The relationships of concentrations of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia*. 1990 Sep;33(9):532–7.
80. Guillausseau PJ. Traitement préventif de la microangiopathie diabétique : bloquer les mécanismes pathogéniques. *Diabète et métabolisme (Paris)*. 1994;20(2BIS):219–28.
81. Elsanan MAHA, Tahoon IHHH, Mohamed GI, El-Dosouky II, Shehata IE. Predictors of non-obstructive coronary slow flow in poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Dec 1;24(1).
82. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *NEJM*. 2007 Feb 22;356(8):830–40.
83. Lévy BI. Perfusion tissulaire et microcirculation : un rôle majeur dans l'hypertension artérielle. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5).
84. Nitenberg A. Physiopathologie microcirculatoire. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002 Sep 1;51(4):207–9.
85. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. Vol. 86, *Circulation Journal*. *Circ J*; 2022. p. 1319–28.
86. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *J Vasc Surg*. 2005 Sep 1;42(3):574–81.
87. HEBERDEN W. Some account of a disorder of the heart. *Med Trans R Coll Phys*. 1772;2:59–67.
88. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among united states soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953 Jul 18;152(12):1090–3.
89. O'Steen MB, Kleiman NS. Silent Ischemia. *Cardiovasc Med*. 2007;699–712.
90. Gettes LS. Painless myocardial ischemia. *Chest*. 1974 Nov 1;66(6):612–3.
91. Cohn PF. Silent myocardial ischemia: dimensions of the problem in patients with and without angina. *Am J Med*. 1986 Apr 30;80(4):3–8.
92. Valensi P, Sachs RN. Prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse de type I. coeur et diabète. 1999;144–5.
93. 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.
94. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Jan 1;47(1):37–44.
 95. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *Br Med J.* 1990;301(6743):92–5.
 96. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1991;67(13):1073–8.
 97. Milan study on atherosclerosis and diabetes (MiSAD) group. Prevalence of Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and Its Association With Atherosclerotic Risk Factors in. *Am J Cardiol.* 1997;134–9.
 98. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P LV V. Silent Myocardial Ischemia in Patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1396–400.
 99. Serruys PW, Kageyama S, Garg S, Onuma Y. In the Beginning There Was Angina Pectoris, at the End There Was Still Angina Pectoris. Vol. 15, *JACC: Cardiovascular Interventions.* *JACC Cardiovasc Interv;* 2022. p. 2519–22.
 100. Passmore SR, Dunn AS. Positive patient outcome after spinal manipulation in a case of cervical angina. *Man Ther.* 2009 Dec;14(6):702–5.
 101. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes - A feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia.* 2001;44(2):259–66.
 102. Mazzone A, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Auguadro C, Serio A, et al. Increased expression of peripheral benzodiazepine receptors on leukocytes in silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):746–50.
 103. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Pacifici R, et al. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1895–901.
 104. Lamotte G. Recent updates in autonomic research: new insights into vagal nerve activity during exercise, cardiac autonomic neuropathy and silent myocardial infarction in diabetes, and timing of orthostatic blood pressure change and future risk of dementia. *Clin Auton Res.* 2023 Dec 1;33(6):619–21.
 105. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno EB. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77.
 106. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *N Engl J Med.* 1979 Jan 19;300(24):1350–8.
 107. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1291–300.
 108. Newby D, Williams M, Hunter A, Pawade T, Shah A, Flapan A, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* 2015 Jun 13;385(9985):2383–91.

109. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov 1;20(11):1198–207.
110. Foldyna B, Udelson JE, Lia Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep 1;11(9):1301–10.
111. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond–Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;20(5):574–81.
112. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sørnum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019 May 7;40(18):1426–35.
113. Chironi G, Simon A. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. *La Rev du Prat*. 2010;60(9):1303–10.
114. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 2315–81.
115. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439–54.
116. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):5–115.
117. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK HP, Maron DJ, Kostuk WJ et al, Harris CL, Pharm D, Chaitman BR, Shaw L, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
118. Frye RL, August P, Brooks MM, M. RH, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2503–15.
119. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44(28):2544–56.
120. Lindholt JS, Sjøgaard R, Rasmussen LM, Mejldal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1385–94.
121. O'Murchadha L, Egan AM, Cahill K, Flynn C, O'Flynn D, O'Neill J, et al. Utility of screening for silent myocardial ischaemia in diabetes with an annual electrocardiogram. *Diabet Med*. 2023 Mar 1;40(3).
122. Keech A, Simes R, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen M, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849–61.
123. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific

- diabetic cardiomyopathy: An observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol.* 2015;2015.
124. Frişan AC, Mornoş C, Lazăr MA, Şoşdean R, Crişan S, Ionac I, et al. Echocardiographic Myocardial Work: A Novel Method to Assess Left Ventricular Function in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas).* 2024 Feb 1;60(2).
 125. 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. *J Vasc Surg.* 2009 Jan 1;49(1):104–8.
 126. Boucher B, Cerisier A, Bouchou K, Brulport-Cerisier V, Charmion S, Estour B, et al. Ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2: Valeur prédictive de l'épaisseur intima-media. Vol. 31, *Presse Medicale.* 2002. p. 218–22.
 127. 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 Nov 1;90(11):1286–90.
 128. Nossen J, Vierzigmann T, Weiß W, Lang E. Calcified plaques of extracranial carotid arteries compared to traditional risk factors as predictor for coronary artery disease. *Herz.* 2001 Nov 1;26(7):454–60.
 129. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J.* 2007 Dec 1;28(24):2967–71.
 130. Azcui Aparicio RE, 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. *Prev Med (Baltim).* 2021 Dec 1;153:106819.
 131. Coutinho RQ, Montarroyos UR, de Barros IML, Guimarães MJB, Leão APD, Costa LOBF, et al. Exercise Testing, Family History, and Subclinical Atherosclerosis Markers for Cardiovascular Risk Reclassification in Middle-Aged Women. *Int J Cardiovasc Sci.* 2021 Jul 16;34(4):383–92.
 132. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis. Vol. 174, *Diabetes Research and Clinical Practice.* Elsevier; 2021. p. 108723.
 133. Fujiyoshi A, Zaid M, Barinas-Mitchell E. Is Measuring Risk Marker Progression Useful for Cardiovascular Disease Prediction? Vol. 50, *Cerebrovascular Diseases.* S. Karger AG; 2021. p. 752–5.
 134. Chen T, Xiao S, Chen Z, Yang Y, Yang B, Liu N. Risk factors for peripheral artery disease and diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Jan 1;207.
 135. Nguyen MT, 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 Metab.* 2010 Mar 1;36:A51.
 136. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina—Summary Article. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):149–58.

137. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 15;128(12 PART 1):965–74.
138. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J.* 1995 Oct 1;130(4):741–7.
139. Massy ZA, Mentaverri R, Mozar A, Brazier M, Kamel S. The pathophysiology of vascular calcification: are osteoclast-like cells the missing link? *Diabetes Metab.* 2008 Feb 1;34(SUPPL. 1):16–20.
140. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1663–9.
141. Al Rifai M, Al-Mallah MH, Blaha MJ, Patel J, McEvoy JW, Nasir K, et al. Epidemiology and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcium in Asymptomatic Individuals With Prediabetes: A Multicohort Study. *Diabetes Care.* 2024 Apr 1;47(4).
142. 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 Nov 1;58(11):2642–8.
143. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827–32.
144. Rumberger J, Brundage B, Rader D, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar 1;74(3):243–52.
145. Rumberger JA. Using noncontrast cardiac CT and coronary artery calcification measurements for cardiovascular risk assessment and management in asymptomatic adults. Vol. 6, *Vascular Health and Risk Management.* Dove Medical Press Ltd.; 2010. p. 579–91.
146. 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. *Eur Heart J.* 2008 Sep 1;29(18):2244–51.
147. 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 Cardiol.* 2017 Dec 1;2(12):1332–40.
148. Hyseni V, Elezi S, Gjikolli B, Bakalli A. Predictors of coronary artery calcium burden in asymptomatic patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2024 Mar 1;21(2).
149. Kamperidis V, de Graaf MA, Uusitalo V, Saraste A, Kuneman JH, van den Hoogen IJ, et al. Atherosclerotic plaque characteristics on quantitative coronary computed tomography angiography associated with ischemia on positron emission tomography in diabetic patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022 Jul 1;38(7):1639–50.

150. Tay SY, Chang PY, Lao WT, Lin YC, Chung YH, Chan WP. The proper use of coronary calcium score and coronary computed tomography angiography for screening asymptomatic patients with cardiovascular risk factors. *Sci Rep.* 2017 Dec 15;7(1):1–8.
151. Valensi P, Eder V. Coronary artery calcification score in diabetics patients. *Med des Mal Metab.* 2015 Jun 1;9(4):391–7.
152. Douek P, Moulin P. Calcium scoring: Towards a better cardiovascular risk prediction in 2014. *Sang Thromb Vaiss.* 2014 Mar 1;26(2):1622–32.
153. Carbone A, Baliga RR, Cademartiri F, Bossone E. Does coronary artery calcium screening help cardiovascular risk stratification in asymptomatic young patients with diabetes mellitus? A knowledge gap. *Eur J Prev Cardiol.* 2024 Mar 6;31(6).
154. Tay SY, Chang PY, Lao WT, Lin YC, Chung YH, Chan WP. The proper use of coronary calcium score and coronary computed tomography angiography for screening asymptomatic patients with cardiovascular risk factors. *Sci Reports* 2017 71. 2017 Dec 15;7(1):1–8.
155. Bordier L, Dupuy O, Leberre JP, Garcia C, Duval F, Mayaudon H, et al. Coronary artery calcification in diabetes mellitus. *Med des Mal Metab.* 2009 Jun 1;3(3):261–6.
156. Dong X, Li N, Zhu C, Wang Y, Shi K, Pan H, et al. Diagnosis of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus based on computed tomography and pericoronary adipose tissue radiomics: a retrospective cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Dec 1;22(1).
157. Cosson E, Nguyen MT, Rezgani I, Berkane N, Pinto S, Bihan H, et al. Epicardial adipose tissue volume and myocardial ischemia in asymptomatic people living with diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 1;20(1).
158. He W, Fang T, Fu X, Lao M, Xiao X. Risk factors and the CCTA application in patients with vulnerable coronary plaque in type 2 diabetes: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Dec 1;24(1).
159. Qu X, Fang W, Gong K, Ye J, Guan S, Li R, et al. Clinical significance of a single multi-slice CT assessment in patients with coronary chronic total occlusion lesions prior to revascularization. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e98242.
160. Meijboom WB, Meijjs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography: A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2135–44.
161. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27;359(22):2324–36.
162. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease: Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment by Coro. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 18;52(21):1724–32.
163. Andrew M, John H. The challenge of coronary calcium on coronary computed tomographic angiography (CCTA) scans: effect on interpretation and possible solutions. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Dec 1;31(2):145–57.

164. Weir-McCall JR, Wang R, Halankar J, Hsieh J, Hague CJ, Rosenblatt S, et al. Effect of a calcium deblooming algorithm on accuracy of coronary computed tomography angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020 Mar 1;14(2):131–6.
165. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, 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 Dec 3;312(21):2234–43.
166. Ullah A, Khan U, Asif S, Shafique HM, Sajid T, Kumar J, et al. Clinical outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries presenting with diabetic ketoacidosis: a propensity score-matched analysis. *Eur J Med Res.* 2024 Dec 1;29(1).
167. Cosson E, Nguyen MT, 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Jun 1;23(6):557–65.
168. Dundas J, Leipsic J, Fairbairn T, Ng N, Sussman V, Guez I, et al. Interaction of AI-Enabled Quantitative Coronary Plaque Volumes on Coronary CT Angiography, FFRCT, and Clinical Outcomes: A Retrospective Analysis of the ADVANCE Registry. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2024 Mar 12;17(3).
169. Patricio L, Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *Rev Port Cardiol.* 2009 Jan 15;28(2):229–30.
170. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2012 Sep 13;367(11):991–1001.
171. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2022 Jan 13;386(2):128–37.
172. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020 Jan 1;33(1):1-41.e8.
173. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J.* 2007 Sep 1;154(3):415–23.
174. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J.* 2013 Mar 7;34(10):775–81.
175. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic Performance of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 2;50(14):1343–53.
176. De Jong MC, Genders TSS, Van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MGM. Diagnostic

- performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012 Sep 19;22(9):1881–95.
177. Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Markousis-Mavrogenis G, Giannakopoulou A, Kariki O, Vartela V, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance as Pathophysiologic Tool in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 14;12.
 178. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. Vol. 115, *Circulation*. 2007. p. 1464–80.
 179. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 May 10;111(18):2291–8.
 180. Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary Vasomotor Abnormalities in Insulin-Resistant Individuals. *Ann Intern Med*. 2004 May 4;140(9).
 181. Mc Ardle BA, Dowsley TF, Dekemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does Rubidium-82 PET Have Superior Accuracy to SPECT Perfusion Imaging for the Diagnosis of Obstructive Coronary Disease?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1828–37.
 182. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: Mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J*. 2006 Oct 1;152(4):619–26.
 183. Rodríguez-Palomares JF, Aguadé-Bruix S. Nuclear cardiology: Role in the world of multimodality cardiac imaging. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):460–4.
 184. Dillenseger JP, Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie. Quand la théorie éclaire la pratique. *researchgate.net*. 2009. 305–341 p.
 185. Cosmi V, Wang B, Goorden MC, Beekman FJ. NaI gamma camera performance for high energies: Effects of crystal thickness, photomultiplier tube geometry and light guide thickness. *Med Phys*. 2024;
 186. Najam H, Dearborn M, Tafti D. Nuclear Medicine Instrumentation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), editor. StatPearls. 2024;
 187. Patel J, Alzahrani T. Myocardial Perfusion Scan. (FL) S [Internet]. TI, editor. StatPearls. 2024;
 188. Murphy J, AlJaroudi WA, Hage FG. Review of cardiovascular imaging in the Journal of Nuclear Cardiology 2022: positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance. Vol. 30, *Journal of Nuclear Cardiology*. Springer; 2023. p. 941–54.
 189. Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E. Thallium-201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med*. 1984;25(11):1260–7.
 190. Ross CK, Diamond WT. Predictions regarding the supply of ⁹⁹Mo and ^{99m}Tc when NRU ceases production in 2018. 2015;21.
 191. Hasan S, Prelas MA. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator systems using (n, γ) ⁹⁹Mo: a review. Vol. 2, *SN Applied Sciences*. Springer Nature; 2020. p. 1–28.

192. Pazhenkottil AP. Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39(11):913.
193. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000 Mar 28;101(12):1465–78.
194. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J*. 1989 Jan 1;117(1):1–11.
195. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: The ROBUST study. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(12):1608–16.
196. Soman P, Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Lahiri A. Enhanced detection of reversible perfusion defects by Tc-99m sestamibi compared to Tc-99m tetrofosmin during vasodilator stress SPECT imaging in mild-to-moderate coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):458–62.
197. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jul;32(1):57–62.
198. Fogelman I. *An Atlas of Clinical Nuclear Medicine*. Vol. 14, *Clinical Nuclear Medicine*. 2014. 722 p.
199. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bondt P De, Buechel RR, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT / CT. *European Association of Nuclear Medicine*. 2015. 1–78 p.
200. Andersson M. Effective dose to adult patients from 338 radiopharmaceuticals estimated using ICRP biokinetic data, ICRP/ICRU computational reference phantoms and ICRP 2007 tissue weighting factors(*EJNMMI Physics*). Vol. 2, *EJNMMI Physics*. Springer International Publishing; 2015. p. 1–7.
201. Buechel RR, Husmann L, Herzog BA, Pazhenkottil AP, Nkoulou R, Ghadri JR, et al. Low-Dose Computed Tomography Coronary Angiography With Prospective Electrocardiogram Triggering: Feasibility in a Large Population. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):332–6.
202. Rouzet, F. C. Coaguila, D. Daou, W. Djaballah, A Manrique, PY Marie, F. Rouzet, B. Songy, N. Valli PW. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomoscintigraphie de perfusion myocardique. *SFMN*. 2012;1–33.
203. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 1994 Jun 23;330(25):1782–8.
204. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):459–74.
205. Vilela EM, Oliveira C, Oliveira C, Torres S, Sampaio F, Primo J, et al. Sixty years of the Bruce protocol: reappraising the contemporary role of exercise stress testing with electrocardiographic monitoring. *Porto Biomed J*. 2023 Sep;8(5).
206. Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1960;49(169):1–92.
207. Gupta A, Samarany S. Dipyridamole Nuclear Stress Test. (FL) S [Internet]. TI, editor. *StatPearls*. 2023;

208. Kerndt C, Nagalli S. Dipyridamole. (FL) S [Internet]. TI, editor. StatPearls. 2023;
209. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(1):3–17.
210. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bach DS. Reduced Test Time by Early Identification of Patients Requiring Atropine During Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Mar 1;11(3):236–42.
211. Tartagni F, Dondi M, Limonetti P, Franchi R, Maiello L, Monetti N, et al. Dipyridamole technetium-99m-2-methoxy isobutyl isonitrile tomoscintigraphic imaging for identifying diseased coronary vessels: Comparison with thallium-201 stress-rest study. *J Nucl Med*. 1991;32(3):369–76.
212. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Feb 1;19(2):248–57.
213. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol*. 1991 Aug 15;68(5):504–8.
214. Huikuri H V., Korhonen UR, Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Heikkilä J, Takkunen JT. Comparison of dipyridamole-handgrip test and bicycle exercise test for thallium tomographic imaging. *Am J Cardiol*. 1988 Feb 1;61(4):264–8.
215. Cuocolo A, Nicolai E, Soricelli A, Pace L, Nappi A, Sullo P, et al. Technetium 99m-labeled tetrofosmin myocardial tomography in patients with coronary artery disease: Comparison between adenosine and dynamic exercise stress testing. *J Nucl Cardiol* 1996 33. 1996;3(3):194–203.
216. Elhendy A, Sozzi FB, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Roelandt JRTC. Dobutamine technetium-99m tetrofosmin SPECT imaging for the diagnosis of coronary artery disease in patients with limited exercise capacity. *J Nucl Cardiol*. 2000 Nov 1;7(6):649–54.
217. Samady H, Wackers FJT, Joska TM, Zaret BL, Jain D. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: Role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol*. 2002 Mar 1;9(2):188–96.
218. Herman SD, LaBresh KA, Santos-Ocampo CD, Garber CE, Barbour MM, Messinger DE, et al. Comparison of dobutamine and exercise using technetium-99m sestamibi imaging for the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994 Jan 15;73(2):164–9.
219. Allahham M, Lerman A, Atar D, Birnbaum Y. Why Not Dipyridamole: a Review of Current Guidelines and Re-evaluation of Utility in the Modern Era. Vol. 36, *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Cardiovasc Drugs Ther; 2022. p. 525–32.
220. Babes EE, Tit DM, Bungau AF, Bustea C, Rus M, Bungau SG, et al. Myocardial Viability Testing in the Management of Ischemic Heart Failure. *Life*. 2022 Nov 1;12(11).
221. Czaja M, Wygoda Z, Duszańska A, Szczerba D, Głowacki J, Gąsior M, et al. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. Part 1. *Kardiologia i Torakochirurgia Pol*. 2017;14(3):192–9.
222. Vyas M, Tafti D. Nuclear Medicine Quality Assurance. StatPearls. 2023 May 22;
223. Nakajima K, Shibutani T, Massanes F, Shimizu T, Yoshida S, Onoguchi M, et al. Myocardial

- perfusion imaging with retrospective gating and integrated correction of attenuation, scatter, respiration, motion, and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2023 Dec 1;30(6):2773–89.
224. Hatipoğlu F, Çetin N. Clinical Utility of CT-based Attenuation-correction in Myocardial Perfusion SPECT Imaging. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2023 Jun 1;32(2):138–45.
 225. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Vol. 105, *Circulation*. 2002. p. 539–42.
 226. Ghaedian T, Abdinejad M, Aieneh P, Ebrahimi S, Rezaei M. Characterization of left ventricular diastolic parameters of gated-single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with diabetes and normal myocardial perfusion and systolic function. *Nucl Med Commun*. 2023 Sep 1;44(9):788–94.
 227. Ouvrier MJ, Bernard M, Hitzel A, Vera P, Manrique A. Évaluation de la sidération myocardique post-effort immédiat par tomoscintigraphie myocardique au ^{99m}Tc-sestamibi couplée à l'ECG. *Med Nucl*. 2009;33(6):331–7.
 228. Choi JY, Lee KH, Kim SJ, Kim SE, Kim BT, Lee SH, et al. Gating provides improved accuracy for differentiating artifacts from true lesions in equivocal fixed defects on technetium 99m tetrofosmin perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 1998;5(4):395–401.
 229. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med*. 1995;36(6):952–5.
 230. Anagnostopoulos C, Gunning MG, Pennell DJ, Laney R, Proukakis H, Underwood SR. Regional myocardial motion and thickening assessed at rest by ECG-gated ^{99m}Tc-MIBI emission tomography and by magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(8):909–16.
 231. Chua T, Kiat H, Germano G, Maurer G, Van Train K, Friedman J, et al. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Apr 1;23(5):1107–14.
 232. Faber TL, Vansant JP, Pettigrew RI, Galt JR, Blais M, Chatzimavroudis G, et al. Evaluation of left ventricular endocardial volumes and ejection fractions computed from gated perfusion SPECT with magnetic resonance imaging: Comparison of two methods. *J Nucl Cardiol*. 2001 Nov 1;8(6):645–51.
 233. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patients with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jan 1;27(1):173–81.
 234. Ibrahim J, Soman P. The past, present, and future of attenuation correction for myocardial perfusion imaging. Vol. 30, *Journal of Nuclear Cardiology*. Springer; 2023. p. 1794–6.
 235. Santos Argueta AE, Ali J, Khan A, Singh B, Singal D. Multivessel Coronary Artery Disease Presenting as a False-Negative Nuclear Stress Test: A Case of Balanced Ischemia. *Cureus*. 2024;16(2).
 236. Wang X, Ge B, Miao C, Lee C, Romero JE, Li P, et al. Beyond conduction impairment: Unveiling the profound myocardial injury in left bundle branch block. *Hear Rhythm*. 2024

Mar 13;

237. Ahmadi R, Qutbi M. Quantifying the effect of vertical motion of patient during gated myocardial perfusion SPECT on indices of perfusion and function of left ventricle. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed)*. 2023 Jul 1;42(4):238–48.
238. Strok A, Novak MD, Salobir BG, Zaletel K. The impact of number of steps on gastrointestinal activity-related artifacts in myocardial perfusion scintigraphy. *Res Sq*. 2023 May 3;
239. Hage FG, Einstein AJ, Ananthasubramaniam K, Bourque JM, Case J, DePuey EG, et al. Quality metrics for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: an ASNC information statement. *J Nucl Cardiol*. 2023 Apr 1;30(2):864–907.
240. Jo KH, Kang WJ. Recent Progress in Myocardial Perfusion Imaging Techniques. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 1–6.
241. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Arthur Cabico J, 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 Feb 17;97(6):535–43.
242. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Sasaki S, Kodama I, Tsuda M, et al. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1558–64.
243. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, Friedman JD, Polk DM, Hayes SW, et al. Comparative Use of Radionuclide Stress Testing, Coronary Artery Calcium Scanning, and Noninvasive Coronary Angiography for Diagnostic and Prognostic Cardiac Assessment. *Semin Nucl Med*. 2007 Jan 1;37(1):2–16.
244. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83(2):363–81.
245. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography in Patients With Normal Resting Electrocardiograms. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):823–9.
246. Mowatt, Grahama; Brazzelli, Miriama; Gemmell, Howardb; Hillis, Graham S.c; Metcalfe, Malcolmc; Vale L d for the ATARG. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease and following myocardial infarction. *Nucl Med Commun*. 2005;26(3):217–29.
247. Petix NR, Sestini S, Coppola A, Marcucci G, Nassi F, Taiti A, et al. Prognostic Value of Combined Perfusion and Function by Stress Technetium-99m Sestamibi Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 1;95(11):1351–7.
248. Petix NR, Sestini S, Marcucci G, Coppola A, Arena A, Nassi F, et al. Can the reversible regional wall motion abnormalities on stress gated Tc-99m sestamibi SPECT predict a future cardiac event? *J Nucl Cardiol*. 2005 Jan;12(1):20–31.
249. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: Risk stratification by

- the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med.* 2001;42(6):831–7.
250. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1035–42.
 251. Groutars RGEJ, Verzijlbergen JF, Muller AJ, Ascoop CAPL, Tiel-van Buul MMC, Zwinderman AH, et al. Prognostic value and quality of life in patients with normal rest thallium-201/stress technetium 99m-tetrofosmin dual-isotope myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2000 Jul 1;7(4):333–41.
 252. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1329–40.
 253. Marie PY, Danchin N, Durand JF, Feldmann L, Grentzinger A, Olivier P, et al. Long-term prediction of major ischemic events by exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography: Incremental prognostic value compared with clinical, exercise testing, catheterization and radionuclide angiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Oct 1;26(4):879–86.
 254. Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT, Cornel JH, Reijs AEM, Fioretti PM. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol.* 1996 May 15;77(12):1057–61.
 255. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-Term Additive Prognostic Value of Thallium-201 Myocardial Perfusion Imaging Over Clinical and Exercise Stress Test in Low to Intermediate Risk Patients. *Circulation.* 1999 Oct 5;100(14):1521–7.
 256. Machecourt J, Longère P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Apr 1;23(5):1096–106.
 257. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 1;45(5):722–9.
 258. Leslie WD, Tully SA, Yogendran MS, Ward LM, Nour KA, Metge CJ. Prognostic value of automated quantification of 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2005;46(2):204–11.
 259. Elhendy A, Schinkel AFL, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Prognostic value of stress Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with previous myocardial infarction: Impact of scintigraphic extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2004 Nov 1;11(6):704–9.
 260. Alkeylani A, Miller DD, Shaw LJ, Travin MI, Stratmann HG, Jenkins R, et al. Influence of Race on the Prediction of Cardiac Events With Stress Technetium-99M Sestamibi Tomographic Imaging in Patients With Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 1998 Feb 1;81(3):293–7.
 261. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med.* 2005 Jan 1;35(1):62–72.

262. Borges-Neto S, Shaw LK, Tuttle RH, Alexander JH, Smith IV WT, Chambless M, et al. Incremental prognostic power of single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 15;95(2):182–8.
263. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004 Sep 13;11(2):171–85.
264. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2004 Jul;11(4):414–23.
265. Pedone C, Schinkel AFL, Elhendy A, Van Domburg RT, Valkema R, Biagini E, et al. Incremental prognostic value of dobutamine-atropine stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging for predicting outcome in diabetic patients with limited exercise capacity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Sep 30;32(9):1057–63.
266. Koehli M, Monbaron D, Prior JO, Calcagni ML, Fivaz-Arbane M, Stauffer JC, et al. SPECT myocardial perfusion imaging: Long-term prognostic value in diabetic patients with and without coronary artery disease. *NuklearMedizin.* 2006;45(2):74–81.
267. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Haussen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes.* 2002 Aug 1;51(8):2637–41.
268. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation.* 2002 Jan 1;105(1):32–40.
269. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004 Apr 1;25(7):543–50.
270. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15;90(8):827–32.
271. Dupuis L. Valeur pronostique de la scintigraphie myocardique au thallium négative chez les sujets diabétiques à très hauts risques cardiovasculaires. Nancy; 2005.
272. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men: Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 2;41(7):1125–33.
273. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? *Diabetes Care.* 1997 Aug 1;20(8):1266–72.
274. Goya Wannamethee S, Gerald Shaper A, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2001 Sep 1;24(9):1590–5.
275. Schultz H. Tobacco or Health: A Global Status Report Tobacco or Health: A Global Status Report World Health Organization, Geneva 1997 ISBN 92 4 1561 84X. *Ann Saudi Med.* 1998 Mar;18(2):195–195.

276. 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. *Eur Heart J*. 2013 Oct 14;34(39):3035–87.
277. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. Vol. 44, *Canadian Journal of Diabetes*. 2020. p. 53–60.
278. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2023 Jun 13;176(6):ITC81–96.
279. 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). Vol. 25, *Diabetes Spectrum*. American Diabetes Association; 2012. p. 154–71.
280. Wei X, Chen X, Zhang Z, Wei J, Hu B, Long N, et al. Risk analysis of the association between different hemoglobin glycation index and poor prognosis in critical patients with coronary heart disease-A study based on the MIMIC-IV database. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Dec 1;23(1).
281. Boyd E. *The growth of the surface area of the human body*. Milford, Univ Minnesota Press. 1935;
282. HAS. Prescription d'activité physique et sportive Surpoids et obésité de l'adulte. 2018;(2).
283. Katamine M, Minami Y, Asakura K, Nagata T, Katsura A, Muramatsu Y, et al. Body mass index and characteristics of coronary plaque in younger patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024 Mar 1;34(3):792–8.
284. 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 - J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486–97.
285. Darioli R, Mooser V, Perdix J, Cornuz J, Crisinel A, Gillièron JM, et al. 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. *Med Hyg (Geneve)*. 2002;60(2383):567–72.
286. Huang Z, Zhuang X, Huang R, Liu M, Xu X, Fan Z, et al. Physical Activity and Weight Loss Among Adults With Type 2 Diabetes and Overweight or Obesity: A Post Hoc Analysis of the Look AHEAD Trial. *JAMA Netw open*. 2024 Feb 22;7(2):E240219.
287. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, 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 Dec 28;294(24):3117–23.
288. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino 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 May 12;291(18):2204–11.
289. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1990 Oct 1;120(4):963–9.
290. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: Recommandations pour la pratique clinique. *Angeiologie*.

2007 Oct 1;59(4):55–62.

291. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan 1;3(1):1–150.
292. Klein R, Sharrett AR, Klein BEK, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology.* 2002 Jul 1;109(7):1225–34.
293. Santos T, Santos AR, Almeida AC, Rocha AC, Reste-Ferreira D, Marques IP, et al. Retinal Capillary Nonperfusion in Preclinical Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2023 Oct 11;66(1):1327–34.
294. Campos AC, Lima EG, Jacobsen PK, Arnould L, Lottenberg S, Maia RM, et al. Association between obstructive coronary disease and diabetic retinopathy: Cross-sectional study of coronary angiotomography and multimodal retinal imaging. *J Diabetes Complications.* 2024 Apr 1;38(4).
295. P.Valensi, JF.Gautier GA et al. Recommendations de l'ALFEDIAM. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diab Metab.* 1997;23(1):89–99.
296. Davis TME, Tan E, Davis WA. Prevalence and prognostic significance of cardiac autonomic neuropathy in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Dec 1;23(1).
297. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation.* 2013 Aug 20;128(8):873–934.
298. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Nov 1;42(12):1929–40.
299. Marcadet DM. Exercise testing: New guidelines. Vol. 46, *Presse Medicale.* Elsevier Masson; 2017. p. 739–44.
300. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. Vol. 18, *Current Problems in Cardiology.* Mosby; 1993. p. 481–525.
301. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: Gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol.* 2006 Jul;13(4):495–506.
302. 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. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):407–13.
303. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, 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 - J Am Med Assoc.* 2014 Dec 3;312(21):2234–43.
304. 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. *Am Heart J.* 2005;149(2):e1.
305. 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;12:1–7.
 306. Nachi M, Kihel I, Gourine M. Etude des caractéristiques de la cardiopathie ischémique chez les patients atteints de diabète de type 2. *J Algérien Biochim Génétique Médicales.* 2022;72–6.
 307. 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 Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1001–10.
 308. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab.* 2003;29(5):470–6.
 309. Belhadj-Mostefa. Identification précoce de l'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques de type 2 par des moyens non invasifs. Université de Constantine; 2008.
 310. Prasad DS, Kabir Z, Revathi Devi K, Peter PS, Das BC. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia (PRISM): A clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2019;71(5):400–5.
 311. Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Daures JP, Comte F, Renard E, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac events in a cohort of asymptomatic patients with diabetes living in southern France. *Diabet Med.* 2006;23(4):410–8.
 312. 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. *Eur Heart J.* 2006;27(6):713–21.
 313. ESC CVD Risk Calculation App [Internet]. [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>
 314. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):43–9.
 315. Kahn R. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* American Diabetes Association; Sep 1, 1998 p. 1551–9.
 316. Il progetto cuore: calcolo del punteggio individuale. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calcolrischio.asp>. [2 September 2014].
 317. Herinirina NF, Rajaonarison LHNON, Herijoelison AR, Ahmad A. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors. *Pan Afr Med J.* 2015 Jun 24;21:16–22.
 318. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial

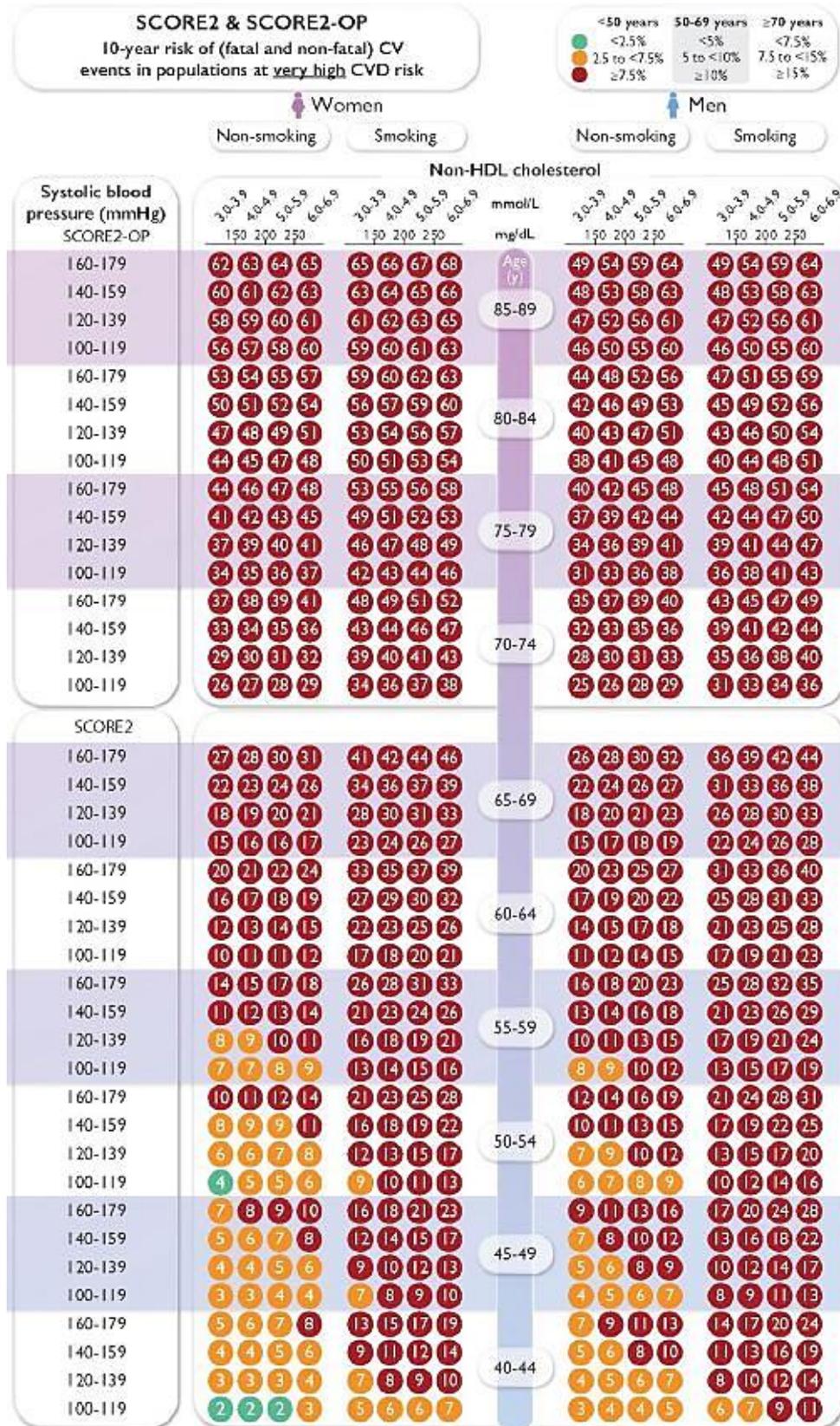
- ischemia. *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):244–51.
319. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes*. 2000 Sep 1;49(9):1571–8.
 320. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM, et al. Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003 Mar 1;26(3):905–10.
 321. Paillole C, Passa P, Paycha F, Juliard JM, Steg PG, Leblanc H, et al. Non-invasive identification of severe coronary artery disease in patients with long-standing diabetes mellitus. *Eur J Med*. 1992 Dec 1;1(8):464–8.
 322. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation*. 1990;81(3):899–906.
 323. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia*. 1995 Jun;38(6):726–31.
 324. Tschoepe D. Non-invasive imaging for coronary artery disease in diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2004 Jul 1;4(4):245–50.
 325. Gerson MC, Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: Results of an 8-year follow-up study. *Am Heart J*. 1988 Sep 1;116(3):820–6.
 326. Coon P, Zulkowski K. Adherence to American Diabetes Association Standards of Care by Rural Health Care Providers. *Diabetes Care*. 2002 Dec 1;25(12):2224–9.
 327. Bacci S, Vilella M, Vilella 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. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(5):649–54.
 328. Kim MK, Baek KH, Song KH, Kwon HS, Lee JM, Kang M Il, et al. Exercise treadmill test in detecting asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011 Feb;35(1):34–40.
 329. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med*. 2004 Apr 1;21(4):342–8.
 330. Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P. Five-year follow-up of maximal treadmill stress test in asymptomatic men and women. *Circulation*. 1980;62(3):522–7.
 331. Josephson RA, Shefrin E, Lakatta EG, Brant LJ, Fleg JL. Can serial exercise testing improve the prediction of coronary events in asymptomatic individuals? *Circulation*. 1990;81(1):20–4.
 332. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb 1;16(2):434–44.
 333. Young LH, Wackers FJ C DA. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial Lawrence. *Am Med Assoc*. 2009;301(15):1547–55.

LISTES DES ANNEXES :

Annexe I	Table SCORE 2 pour pays avec très haut risque cardiovasculaire applicable en Algérie	179
Annexe II	Formulaire de Recueil de Consentement Eclairé	180
Annexe III	Demande de scintigraphie myocardique	181
Annexe IV	Fiche technique	182

ANNEXE I

Table SCORE 2 pour pays à très haut risque cardiovasculaire applicable en Algérie, d'après [116].



ANNEXE II

Formulaire de Recueil de Consentement Eclairé

De : M., Mme, Mlle

Nom :

Prénom :

Tel :

Centre de recrutement :

Adresse :

.....

.....

Le Dr. Bouzidi Abdelhafid, m'a proposé de participer à une étude intitulée :

« L'apport de la tomoscintigraphie myocardique de perfusion couplée au score calcique dans le dépistage et l'évaluation du risque de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques », dont le promoteur est le **Pr. Merghit Rachid**.

J'ai reçu **oralement et par écrit** toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt, le déroulement de l'étude et les contraintes prévisibles.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision de participer à cette étude.

Signature du patient :

ANNEXE III



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De La Défense Nationale
5^{ème} Région Militaire Zighout Youcef
Hôpital militaire universitaire
CDt abdelali benbatouche de Constantine
Poste : 50543
Service de Médecine nucléaire



Le

Demande de Scintigraphie Myocardique

Nom : Prénom : Age : Poids :

FDR cardiovasculaires :

Motif de la demande :

Douleurs thoraciques : angor typique , angor atypique , Dyspnée d'effort
SCA : OUI NON territoire : thrombolysé , ATL

Examens complémentaires :

- ECG:
- Échographie Cardiaque :
- Épreuve d'effort:
- Autres explorations (Coro, scinti. myocardiques antérieures...):

Traitement Médical actuel :

Type de scintigraphie myocardique :

- 1- Recherche de l'ischémie : (Effort physique) Démaquillée
Maquillée.....
(Persantine)
2- Recherche de Viabilité

Délai d'arrêt des médicaments (si EE démaquillée) :

1. Trinitrine : le jour même de l'examen.
2. Dérivés nitrés (Risordon, Linitral, Corvasal,...) : **24 h** avant le RDV.
3. Inhibiteurs calciques (Adalate, Amlor, Loxen,...) : **48 h** avant le RDV.
4. Bêta-bloqueurs (sectral, Lopressor, Atenolol,) : **48 h**, avant le RDV et de façon dégressive.

Le jour de l'examen, se munir de :

1. Dossier médical et de la lettre explicative.
2. Un ECG récent et une échocardiographie.
3. Une tenue de sport et une serviette.
4. Si le malade est diabétique sous insuline ne pas faire l'injection du matin.
5. 24 H avant l'examen, arrêt de café, thé, chocolat, Banane et aliments gras (si Persantine).

NB : Pour confirmer ou annuler le RDV, appeler le : 031 95 81 81 /031 95 82 82 Poste : 50543

Rendez-vous fixé le : / /202 À 08 heure, à jeun avec 04 pots de vaourt

Visa de Médecin nucléaire :

Médecin traitant :

ANNEXE IV
Fiche technique :

Date : Numéro de la fiche :

Nom : Prénom :

Sexe : féminin masculin

Age :

Originaire de : Demeurant à :

Profession :

Numéro de Tel :

Poids : Taille :

Surface corporelle : Périmètre abdominal :

BMI :

Médecin traitant :

Facteurs de risque :

Diabète : Type du diabète :

Ancienneté du diabète :

Traitement :

Complications liées au diabète :

Micro angiopathie : néphropathie rétinopathie

neuropathie pied diabétique

Macro angiopathie : AOMI AVC coronaropathie

HTA : oui non

Ancienneté : traitement :

Tabac : oui non ancien fumeur sevré

si oui combien de paquets-année :

Coronaropathie : oui non

Quel type : IDM angor stable

Hérédité coronarienne : oui non

Dyslipidémie : oui non

Insuffisance rénale : oui non

Contraception orale : oui non

Ménopause : oui non

Sédentarité : oui non

Autres :

Recherche d'ischémie myocardique :

Signes cliniques : oui non

Si oui de quel type : Angor d'effort

Douleur thoracique

Dyspnée d'effort

Tension artérielle avant examen :

Données ECG de repos :

Données Echographie cardiaque :

Données éventuelle épreuve d'effort antérieure :

Données anciennes scintigraphie :

Bilan biologique :

HbA1c :

Créatinémie :

Clairance rénale :

Protéinurie :

HDL-c :

LDL-c :

Triglycérides :

Classification du patient:

Très haut risque	Haut risque
<ul style="list-style-type: none">- Les diabétiques avec antécédent de maladie cardiovasculaire ;- Anomalie à l'ECG de repos ;- Atteinte d'organe cible sévère : insuffisance rénale avec DFG <30 mL/min/1,73m², Protéinurie >300 mg/24H.- Les diabétiques avec trois facteurs de risque majeurs ou plus (âge, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ;- Les diabétiques avec une durée de la maladie >20 ans ;- Les diabétiques type I de plus de 40 ans d'âge avec un début de maladie précoce (1 à 10 ans d'âge).	<ul style="list-style-type: none">- Patients diabétiques sans critères du très haut risque.- Les diabétiques avec une durée de maladie ≥ 10 et ≤ 20 ans ;- Présence d'un à deux facteurs de risque CV majeurs ;- Maladie coronaire prématurée chez un parent du premier degré (homme < 55ans et femme <65ans) ;- Rétinopathie diabétique, neuropathie autonome ou néphropathie diabétique.

Epreuve de provocation ischémique :

Type de stress : épreuve d'effort

dipyridamole

➤ **Epreuve d'effort :**

Fréquence cardiaque atteinte :

FMT

Charge :

Nombre de paliers :

Critère d'arrêt :

Signes cliniques : oui

non

Si oui les quels :

Modifications ECG : oui

non

Si oui lesquelles :

➤ **Stress pharmacologique :**

Dose :

Signes cliniques : oui

non

Si oui lesquels :

Modifications ECG : oui

non

Si oui lesquelles :

Activité injecté : examen de stress :

examen repos :

Interprétation :

Signes indirects de dysfonction VG : oui

non

TID :

LHR :

Fixation VD :

Anomalie de fixation : oui

non

Si oui: Localisation :

Profondeur :

Etendue :

Réversibilité au repos :

Viabilité si irréversible :

SSS=

SRS=

SDS=

Gated :

Anomalie de la cinétique : oui

non

Si oui : Territoire :

Réversibilité :

Score :

Anomalie d'épaississement : oui

non

Si oui : Territoire :

Réversibilité :

Score :

Volumes et fraction:

	VTS	VTD	FEVG
Post stress			
Repos			

CAC score:

Très faible risque faible risque intermédiaire haut risque

Pour les patients à haut risque, reclassés selon l'âge et le CAC score :

Risque modérée (CAC < 10UA ou âge ≥ 50ans et CAC = 11-100UA)

Haut risque (âge < 50ans et CAC = 11-100UA ou âge ≥ 60ans et CAC = 101-400UA)

Très haut risque (CAC > 400 ou âge < 60ans et CAC = 101-400UA)

