Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique

RÉSUMÉ : La pathologie coronaire apparaît comme la principale cause de décès du patient diabétique et tend à se présenter sous forme silencieuse, ce qui retarde le diagnostic.
Néanmoins, le dépistage systématique de l'IMS dans cette population est actuellement largement débattu depuis la publication des études DIAD et DYNAMIT, dans lesquelles aucun bénéfice sur la mortalité n'était retrouvé. De plus, il est actuellement reconnu, après les études COURAGE puis BARI 2D, l'absence de bénéfice à une stratégie de revascularisation percutanée en comparaison avec un traitement médical optimisé.
Ces résultats sont cependant à nuancer lorsque l'ischémie myocardique d'effort est très étendue (> 10 % de la masse ventriculaire) ou si les capacités à l'exercice très limitées !
Si la stratégie de dépistage repose actuellement sur les recommandations de la SFC/ALFEDIAM de 2004, les Américains ont récemment largement réduit les indications de recherche de l'IMS en soulignant notamment l'intérêt croissant de la mesure du score calcique.

→ **J. JAUSSAUD[1], H. DOUARD[1,2], B. CATARGI[2]**
1 Service de Cardiologie Médicale, Épreuve d'Effort et Réadaptation des Cardiaques, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, PESSAC.
2 Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, PESSAC.

L'incidence croissante du diabète (notamment de type 2), associée ou non à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, est un véritable problème de santé publique. En effet, il est actuellement reconnu que le diabète est un facteur de morbi-mortalité vasculaire majeur puisque le risque de décès d'origine coronaire est équivalent dans cette population à celui des patients ayant déjà présenté un syndrome coronaire aigu. Or, la maladie coronaire serait responsable de plus de 65 % des décès dans cette population.

De plus, la coronaropathie du diabétique, complexe et d'évolution insidieuse, tend à se présenter sous une forme silencieuse, (IMS) retardant alors le diagnostic et le traitement spécifique, aggravant ainsi le pronostic des patients.

La question du dépistage systématique de l'IMS est néanmoins remise en cause par l'intérêt des tests non invasifs couplés ou non à une imagerie, d'autant que les bénéfices de la revascularisation, notamment par angioplastie, ne sont pas évidents chez ces patients.

L'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique

Il est reconnu que le patient diabétique présente au moins 2 fois plus d'IMS de type 1 (patients asymptomatiques sans antécédents d'infarctus) que le non diabétique [1]. Son incidence est supérieure dans le diabète de type 2 et concerne environ 25 % des patients [1, 2]. Elle serait liée à une dysfonction endothéliale, à une augmentation des bêta-endorphines (diminuant la symptomatologie angineuse) et à une dysfonction du système nerveux autonome. Il existe par ailleurs une relation entre l'existence d'une IMS et le risque

cardiovasculaire notamment coronaire. **Ainsi, après 60 ans, le risque relatif de survenue ultérieure d'un événement cardiaque majeur est 3 fois plus élevé chez le diabétique ayant une IMS que chez le diabétique sans IMS** ! [3]

L'existence d'une IMS augmente le risque de sténose coronaire d'un facteur 7. Cependant, il faut rappeler qu'une sténose coronaire épicardique > 70 % n'est pas systématiquement accompagnée d'une altération de la réserve coronaire au cours d'un test d'effort ou d'un stress pharmacologique ! Inversement, un defect perfusionnel scintigraphique parfois significatif peut être observé alors que le réseau coronaire épicardique est "normal".

Ainsi, Marciano *et al.* retrouvent une altération de la réserve coronaire au cours d'une scintigraphie de stress chez 22 % des diabétiques alors que la coronarographie est dite "normale" [4]. Ces anomalies ont été imputées à une altération de la microvascularisation associée à une dysfonction endothéliale. Toutefois, il semble que le pronostic de l'IMS soit essentiellement dépendant de l'existence ou non de sténoses > 70 % à l'angiographie.

Le dépistage de l'IMS : les recommandations (*tableau I*)

Actuellement, les recommandations françaises (SFC/ALFEDIAM 2004) proposent la réalisation d'un test de dépistage de l'ischémie coronaire chez les diabétiques de type 2 de plus de 60 ans, ou après une exposition au diabète > 10 ans (ou diabète de type 1 > 15 ans chez un patient de plus de 45 ans) en cas de présence de deux facteurs de risque associés (dyslipidémie supérieure à 2,5 g/L ; LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/L ; HDL-cholestérol inférieur à 0,35/L ; triglycérides supérieurs à 2 g/L), une hypertension artérielle traitée ou des chiffres supérieurs à 140/90 mmHg, un tabagisme actif ou arrêté depuis moins de 3 ans et un antécédent familial cardiovasculaire avant 60 ans. La présence d'une atteinte athéromateuse périphérique (artérite, sténose carotide) ou d'une albuminurie avec deux autres facteurs associés constitue également des indications classiques de dépistage [5].

En effet, un âge > 60 ans est associé à une prévalence de l'IMS élevée (25 % des cas). De plus, la valeur prédictive d'une IMS pour la survenue d'un événement cardiaque majeur est plus forte (33 %). L'ancienneté du diabète est un facteur indispensable à la stratification du risque coronaire dans cette population puisque, au-delà de 10 ans, le risque relatif de décès de nature coronaire est au moins 3 fois plus élevé que chez les non diabétiques. Enfin, l'existence d'une microalbuminurie est associée à un risque cardiovasculaire estimé à 30 % à 10 ans.

En 2010, l'*American Diabetes Association* (ADA) a revu ses recommandations concernant le dépistage de l'ischémie myocardique du diabétique en ne le proposant qu'aux sujets symptomatiques (angor typique ou non) ou présentant une anomalie à l'ECG de repos, rappelant que le dépistage des patients asymptomatiques et sans anomalie ECG n'a pas montré de bénéfice clinique et que l'IMS pouvait se résoudre avec le temps [6].

Faut-il systématiquement dépister l'IMS ?

Il existe donc depuis plusieurs années une véritable controverse entre les partisans d'une recherche systématique de l'IMS et les partisans d'une relative abstention de dépistage. Celle-ci est nourrie par la pratique quotidienne des praticiens diabétologues et cardiologues et a été renforcée par l'étude DIAD [7]. Cette dernière visait à étudier l'intérêt d'un dépistage scintigraphique (adénosine) systématique versus l'absence de dépistage dans une cohorte prospective randomisée de diabétiques de type 2 sans maladie coronaire connue. Le critère primaire était un critère composite (IDM non fatal et décès cardiaque), la durée moyenne de suivi était de 4,8 ans ; 1 123 patients ont donc été inclus dans ce protocole dans lequel il n'a pas été retrouvé de bénéfice pronostique significatif par un *screening* systématique (2,7 % d'événements primaires dans le groupe dépisté versus 3 %).

Néanmoins, cette étude a été vivement critiquée en raison d'un faible taux de coronarographies réalisées à la suite des scintigraphies positives et une population à faible risque cardiovasculaire (25 % avaient une microalbuminurie ou une protéinurie, la durée moyenne du diabète était de 8-9 ans, etc.). De plus, il était retrouvé un defect perfusionnel de stress de l'ordre de seulement 4,1 % du ventricule gauche chez les participants avec événements contre 1,4 % pour ceux sans événement (p = 0,12) :

Recommandations SFC/ALFEDIAM 2004	Recommandations ADA 2012
Diabète de type 2 > 60 ans ou diabète > 10 ans + 2 FDRCV	Diabétiques avec symptômes typiques ou atypiques
Diabète de type 1 > 45 ans et depuis > 15 ans + 2 FDRCV	ECG anormal
Diabète et AOMI/athérome carotide/ macroprotéinurie	
Diabète et microalbuminurie et 2 FDRCV	

TABLEAU I : Recommandations du dépistage de l'IMS chez le diabétique de type 2.

les patients présentaient une ischémie relativement limitée pour laquelle un geste de revascularisation n'aurait pas été plus bénéfique qu'un traitement médical optimal, comme l'ont suggéré Hachamovitch *et al.* en 2003 [8]. D'autre part, alors que l'incidence annuelle des événements était de l'ordre de 0,6 %/an dans l'ensemble de la cohorte, celle-ci était de l'ordre de 2,4 %/an dans la population ayant un defect perfusionnel modéré à sévère à la scintigraphie. Il faut rappeler que, dans cette étude, la durée d'exposition au diabète, la fonction rénale, le taux de LDLc, la microalbuminurie, la neuropathie végétative, une AOMI étaient des critères prédictifs du risque d'événements.

Enfin, les résultats de DIAD ont par la suite été confirmés par l'étude DYNAMIT malgré son manque de puissance et les difficultés de recrutement qui avaient entraîné l'arrêt prématuré de l'étude [9]. Au-delà de la "négativité" de celle-ci, une autre étude italienne a démontré que la stratégie de dépistage systématique était bénéfique dans une population de 141 patients diabétiques de type 2 asymptomatiques à haut risque [10]. Ainsi, il semble fondamental de tenir compte du risque cardiovasculaire global lié au diabète, mais aussi de repenser la stratégie de prescription des examens complémentaires, notamment de la scintigraphie myocardique de stress.

L'étude italienne DADDY D, actuellement en cours, permettra prochainement de répondre à la question du *screening* systématique de patients diabétiques de type 2 à haut risque avec objectif de traitement, en comparant l'effet d'une stratégie médicamenteuse optimisée seule à celle d'une revascularisation percutanée ou chirurgicale après un test d'effort positif ayant conduit à un contrôle coronarographique. En effet, si DIAD répondait à la question du dépistage systématique et que BARI 2D s'était uniquement intéressée à la stratégie thérapeutique chez des diabétiques coronariens, DADDY D intègre les deux faces de la problématique (*screening* et revascularisation) et une méthode de dépistage usuelle qu'est le test d'effort.

Pour quel traitement ?

Toutes les études s'accordent pour confirmer la **place majeure du traitement médical optimal du diabète et des autres facteurs de risque vasculaire** afin de réduire la morbi-mortalité coronaire dans cette population. La place du test ischémique dans le dépistage de l'IMS, notamment par un test d'effort couplé ou non à une imagerie myocardique (échocardiographie de stress ou scintigraphie), pourrait alors en cas de positivité affiner la stratification du risque vasculaire tel qu'induire un renforcement du traitement médical : ajout d'un antiagrégant plaquettaire, voire d'un ralentisseur de la fréquence cardiaque dans une population chez laquelle la neuropathie végétative induit fréquemment une tachycardie sinusale aux effets pro-athéromateux.

Malheureusement, la positivité d'un test de dépistage de l'IMS conduit trop souvent à la réalisation d'une coronarographie qui peut alors déboucher sur un geste de revascularisation percutané, voire chirurgical. Or, il a été démontré le faible bénéfice de la revascularisation coronaire percutanée sur la mortalité des patients présentant une coronaropathie stable, notamment après l'étude COURAGE [11]. Dans BARI 2D [12], après 5 ans de suivi, il n'est pas mis en évidence de différence de mortalité ni d'événements majeurs (décès/IDM/AVC) entre le groupe revascularisé en première intention et celui traité par le seul traitement médical ! Néanmoins, dans le groupe des pontés, dans lequel il y avait plus de tritronculaires, le taux d'événements majeurs est un peu plus bas que sous traitement médical. Ce point est par ailleurs précisé grâce à l'étude FREEDOM qui a comparé, en incluant plus de 1 900 patients multitronculaires, une stratégie de revascularisation percutanée par stent actif et les pontages. Le critère primaire comprenant décès, IDM et AVC est alors significativement réduit dans le groupe chirurgical ($p = 0,005$), plaidant ainsi en faveur d'une stratégie de revascularisation par pontage chez les diabétiques multitronculaires [13]. D'ailleurs, il est probable que l'étendue de l'ischémie dans ce groupe soit supérieure que dans un groupe monotronculaire ou présentant des lésions distales.

La notion de l'étendue de l'ischémie pour la décision de revascularisation myocardique est d'ailleurs reconnue dans la maladie coronaire stable. Ainsi, il n'est démontré un bénéfice de la revascularisation que si l'hypoperfusion myocardique de stress concerne plus de 10 % de la masse ventriculaire gauche, y compris chez le diabétique (ce qui était loin d'être le cas dans l'étude DIAD).

Il est admis qu'une sténose jugée significative (soit > 70 %) en luminographie n'induit pas systématiquement une ischémie myocardique : il est désormais connu, notamment après l'étude FAME, que le bénéfice d'une revascularisation, notamment par voie percutanée, ne sera attendu qu'après avoir la preuve certaine du caractère fonctionnel d'une sténose [14] et d'une ischémie conséquente dans le territoire myocardique de l'artère sténosée [8]. De plus, il a été démontré dans une étude *post hoc,* issue de la population de COURAGE, que la revascularisation coronaire en cas d'ischémie silencieuse ne diminuait pas de manière significative le risque de décès ou d'IDM [15].

L'ensemble de ces points ne plaide pas en faveur de gestes de revascularisation élargis dans la maladie coronaire stable. Néanmoins, il semble fondamental de prendre en compte la notion d'étendue de l'ischémie myocardique, notamment grâce aux techniques non invasives de dépistage de l'ischémie myocardique que sont la scintigraphie

et l'échocardiographie de stress, mais aussi de la performance d'effort réalisée. En justifiant la réalisation d'un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse dans une population de diabétiques de type 2 considérée à haut risque, la réalisation d'une coronarographie ne devrait être décidée qu'en cas de bénéfice escompté d'un geste de revascularisation, c'est-à-dire si – et seulement si – l'étendue de l'ischémie est supérieure à 10 % de la masse ventriculaire gauche et pour une capacité d'effort abaissée.

La place des nouveaux anti-ischémiques et notamment de l'ivabradine doit également être revue dans le contexte du diabétique de type 2. Dans les essais de développement, il n'existait pas de modification des paramètres glucidiques, et l'efficacité ainsi que la tolérance étaient comparables à celles de la population générale. Il est reconnu qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 70 battements/minute dans une population diabétique de type 2 coronarienne (donc dépistée…) est un marqueur prédictif puissant d'événements cardiovasculaires. De plus, il a été démontré, notamment dans SHIFT, une efficacité de l'ivabradine équivalente sur le pronostic des insuffisants cardiaques, qu'ils soient diabétiques ou non ! L'intérêt du dépistage de l'IMS apparaît ainsi pertinent afin d'adapter la fréquence cardiaque [16].

En effet, il est désormais reconnu qu'une fréquence cardiaque de repos "élevée" dont l'incidence est fréquente chez le diabétique (neuropathie végétative) s'accompagne d'une augmentation des besoins en oxygène, favorise le développement de l'insuffisance cardiaque mais aussi de l'athérosclérose tout en réduisant la stabilité des plaques d'athérome, réduit la durée du remplissage ventriculaire gauche et favorise le remodelage "délétère" du myocarde…

Enfin, **l'intérêt de la réadaptation et de l'activité physique** en général **du patient coronarien stable n'est plus à démontrer.** Dans l'étude PET [17], dans laquelle plus de 20 % des patients étaient des diabétiques, le bénéfice d'un programme de réentraînement était supérieur sur la survie à une revascularisation coronarienne percutanée ! Plus particulièrement, chez le diabétique, la réadaptation permet une réduction du stress oxydant et de l'HbA1c, une amélioration de la fonction des cellules bêta du pancréas et de la vasodilatation endothélium-dépendante, une diminution de l'insulinorésistance, mais surtout une réduction de la tension artérielle, du taux de LDLc et une augmentation du HDLc !

Les méthodes de dépistage de l'IMS

Un rappel bayésien rapide souligne qu'un test de dépistage efficace est essentiellement pertinent en cas de prévalence suffisamment élevée de la maladie, ce qui est le cas pour toutes les situations cliniques précédemment énoncées. L'épreuve d'effort isolée semble moins performante que les tests d'imagerie couplés, ce qui est logique quand ils se surajoutent à l'analyse de l'ECG d'effort physiologique, un peu moins quand ils sont pharmacologiques. Cependant, les tableaux comparatifs classiques des épreuves d'effort et des autres examens non invasifs d'imagerie ont été réalisés à partir de séries où il existe un biais de vérification majeur : un test négatif conduit rarement à une coronarographie, ce qui augmente la sensibilité en abaissant la spécificité, et les décisions de vérification coronarographique ne sont jamais prises avant la réalisation d'un test non invasif. Il faut souligner également les différences de coûts et de disponibilité entre ces techniques d'imagerie et un test d'effort simple.

Cependant, l'épreuve d'effort doit de plus en plus être considérée pour sa valeur pronostique davantage que pour sa valeur diagnostique, alors que les autres techniques de détection ischémique apparaissent certes plus sensibles et spécifiques, possédant surtout une valeur quantitative (valeur *cut-off* de 10 %) et localisatrice supérieure. L'épreuve d'effort permet une stratification plus précise du risque coronarien. Plusieurs études ont montré que certains paramètres, dont principalement la capacité d'effort (en METs), reflétant indirectement la fonction ventriculaire gauche, ont une excellente valeur prédictive négative pour le risque d'infarctus, la mortalité cardiovasculaire, le risque opératoire ou encore plus récemment la mort subite. Néanmoins, si l'épreuve d'effort peut manquer de fiabilité dans la reconnaissance des atteintes monotronculaires à faible risque, sa sensibilité est nettement supérieure dans le dépistage des lésions tritronculaires sévères ou du tronc commun, pour lesquels le bénéfice d'une revascularisation chirurgicale est actuellement reconnu (étude BARI 2D).

Plusieurs séries ont montré que **la sensibilité et la spécificité du test d'effort étaient identiques entre les diabétiques et les non diabétiques.** De même, les limites d'interprétation chez les diabétiques sont similaires à celles des patients non diabétiques, conséquences des modifications électrocardiographiques de repos, mais aussi des limites d'ordre périphérique, musculaire ou articulaire et pulmonaire. Or, la principale valeur pronostique du test d'effort est d'être capable de le réaliser comme dans l'étude de Vanzetto [18] ! Cette valeur pronostique du test d'effort chez les diabétiques de type 2 a été soulignée dans plusieurs travaux. L'étude milanaise menée chez 700 diabétiques asymptomatiques, suivis sur 5 ans, montre que le taux d'incidents graves passe de 0,97 à 3,85 % en cas de tests anormaux. Chaque MET supplémentaire atteint diminue de 25 % la mortalité dans toutes les tranches d'âge. Il paraît alors raisonnable de limiter les tests d'imagerie aux tests d'effort très pathologiques, notamment en termes de performance et d'ischémie, ou en cas d'impossibilité de réalisation ou d'interprétation

Plus récemment, **l'intérêt du coroscanner multibarette a été souligné,** notamment dans les recommandations américaines, avec la mesure du score calcique. Cet indice, ne nécessitant aucune injection de produit de contraste iodé permettrait de quantifier les calcifications coronaires athéromateuses et pourrait prédire le risque d'ischémie myocardique de stress et d'événements cardiovasculaires. En effet, si un score calcique supérieur à 1 000 prédit un taux de mortalité annuelle de 7,7 %, il serait < 1 % si ce score est < 400.

Le score calcique serait le meilleur critère prédictif de mortalité de toutes causes dans la population diabétique de type 2 et également d'événements coronariens. Il serait alors proposé de réaliser la mesure du score calcique chez les diabétiques de type 2 âgés de plus de 60 ans et évoluant depuis plus de 10 ans, en association avec au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire. Si ce score est < 100, un nouveau dépistage est proposé à 2 ans. Une scintigraphie myocardique est proposée si ce score est > 400. Négative, elle conduit à un nouveau dépistage à 2 ans. Positive, une coronarographie est alors proposée [19].

Conclusion

L'utilité du dépistage de l'IMS est actuellement débattue. Si la stratification du risque cardiovasculaire semble indispensable dans cette population afin d'adapter le traitement médical au plus près des recommandations actuelles, la recherche de l'IMS systématique après DIAD et DYNAMIT ne semble pas être accompagnée d'un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients, et ce d'autant que la revascularisation coronaire ne diminue pas les événements cardiovasculaires. Il faut néanmoins rappeler que la stratification du risque coronarien ne doit pas s'entreprendre dans le seul but de la réalisation d'une coronarographie, voire d'une angioplastie, mais surtout permettre de renforcer si besoin le traitement médical et d'organiser une surveillance adéquate.

L'intérêt croissant des stratégies médicamenteuses de réduction de la fréquence cardiaque devrait être revu dans cette population ainsi que le rôle de la réadaptation à l'exercice. Par ailleurs, même si les bénéfices de la revascularisation percutanée ne semblent pas démontrés après BARI 2D, **il reste important de dépister les patients pour lesquels la chirurgie coronaire s'accompagne d'une réduction du taux de décès !** Il en est de même pour les diabétiques ayant une ischémie de stress étendue sur plus de 10 % de la masse ventriculaire gauche.

Il semble ainsi nécessaire de mieux stratifier le dépistage de l'IMS en soulignant le rôle primordial des tests ischémiques dans la quantification du defect perfusionnel, l'adaptation du traitement médical et le suivi au long cours ; envisager une exploration coronarographique en cas d'ischémie étendue afin de discuter de la technique de revascularisation la plus pertinente en s'aidant si besoin des nouvelles technologies telles que la FFR pour préciser au mieux l'origine de l'ischémie myocardique.

POINTS FORTS

- La stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse dans le diabète repose sur les recommandations françaises éditées en 2004.
- Le dépistage systématique de l'IMS est actuellement débattu après l'étude DIAD dans laquelle aucun bénéfice n'était retrouvé.
- Une stratégie de revascularisation percutanée (angioplastie et stent) ne fait pas mieux que le traitement médical optimal dans la maladie coronaire stable.
- Le score calcique apparaît comme un indice pronostique puissant chez le diabétique.
- La capacité à l'effort (en METs) possède une valeur prédictive forte de morbi-mortalité dans cette population au même titre que l'étendue de l'ischémie mesurée en scintigraphie ou à l'échocardiographie d'effort, et devrait apparaître systématiquement dans les rapports.

Bibliographie

1. KOISTINEN MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetic subjects. *BMJ*, 1990;301:92-95.
2. LANGER A, FREEMAN MR, JOSSE RG *et al.* Detection of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1991;67:1073-1078.
3. VALENSI P. Predictive value of silent myocardial ischemia in diabetics patients. Influence of age. *Diabetologia*, 2000;43(S1):A61.
4. MARCIANO C, GALDERISI M, GARGIULO P *et al.* Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012 (in press).
5. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al.* Identifying myocardial ischaemia in diabetics. SFC/ALFEDIAM joint recommendations. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2004;97:338-357.
6. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2010;33(S1):S11-61.
7. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA *et al.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1547-1555.

8. HACHAMOVITCH R, HAYES SW, FRIEDMA JD *et al.* Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003;107:2900-2906.
9. LIEVRE MM, MOULIN P, THIVOLET C *et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systemic screening. *Trials*, 2011;12-23.
10. FAGLIA E, MANTERO M, QUARANTIELLO A *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;149:283-286.
11. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007;356:1503-1516.
12. Bary 2D study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:2503-2515.
13. FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER LA *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012;367:2375-2384.
14. PIJLS NH, FEARON WF, TONINO PA *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-years follow-up of the FAME study. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:177-184.
15. GOSSELIN G, TEO KK, TANGUAY JF *et al.* Effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with silent myocardial ischemia (Post Hoc analysis of the COURAGE trial). *Am J Cardiol*, 2012;109:954-959.
16. SWEDBERG K, KOMAJDA M, BOHM M *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010;376:875-885.
17. HAMBRECHT R, WALTHER C, MOBIUS-WINCKLER S *et al.* Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation*, 2004;109:1371-1378.
18. VANZETTO G, HALIMI S, HAMMOUD T *et al.* Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single photon emission computed tomography. *Diabetes Care*, 1999;22:19-26.
19. BAX JJ, YOUNG LH, FRYE RI *et al.* Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2007;30:2729-2736.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.