

LE PRONOSTIC DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS DECALAGE DE ST CHEZ LE DIABETIQUE

PROGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION IN DIABETIC

R. HAMMAMI^{1,4,*}, H. ABDOULI^{2,4}, S. MALLEK^{1,4}, J. JEDIDI^{3,4}, A. BAHLOUL^{1,4}, S. CHARFEDDINE^{1,4}, T. ELLOUZE^{1,4}, L. ABID^{1,4} ET S. KAMMOUN^{1,4}

1 : Service de Cardiologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax-Tunisie.

2 : Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Habib Bourguiba de Sfax-Tunisie.

3 : Service de Médecine préventive, Hôpital Hédi chaker, Sfax- Tunisie.

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : raniahammami@yahoo.fr

Résumé

La prévalence du diabète ne cesse d'augmenter dans notre population. Nous avons réalisé cette étude afin de déterminer le pronostic des syndromes coronariens aigus sans sus décalage de ST chez le diabétique. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant consécutivement 250 patients avec syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST hospitalisés dans le service de cardiologie de Sfax pendant l'année 2014. La prévalence du diabète était de 47,2%. La survie globale des diabétiques était de 96,7% à 1 mois et de 75,2% à 6 mois sans différence significative avec les non diabétiques. Le diabète était retrouvé comme un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires au long cours, mais pas de mortalité cardiovasculaire. Notre étude confirme que le pronostic du diabétique s'est relativement amélioré à la phase aiguë grâce au recours plus large à la coronarographie. Cependant le pronostic au longs cours reste réservé, vu l'utilisation limitée des stents actifs.

Mots clés: Diabète ; Syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST ; Pronostic .

Abstract

The prevalence of diabetes is increasing in our population. We then conducted this study to determine the prognosis of Acute coronary syndrome in diabetic. This is a retrospective study including 250 consecutive patients hospitalized with acute coronary syndrome without ST elevation during 2014. The prevalence of diabetes was 47.2%. Overall survival of diabetics was 96.7% at 1 month and 75.2% at 6 months without significant difference with non-diabetics. Diabetes was found as a predictor of cardiovascular events at long term, but not of cardiovascular mortality. Our study confirms that diabetic prognosis was relatively improved in the acute phase due to wider use of coronary angiography. However, the long-term prognosis remains reserved given the limited use of drug eluting stent.

Key words: Diabetes; Acute coronary syndrome without ST elevation; Prognosis

ملخص

يعتبر انتشار مرض السكري في تزايد سكاني في بلدنا. أجرينا هذه الدراسة لتحديد تشخيص متلازمة الشرايين التاجية الحادة مع فترة ST سلبية لدى مرضى السكري. قمنا بدراسة استيعابية على 250 مريضا يعانون من هذا النوع المرضي وقع إيواؤهم بقسم أمراض القلب بالمستشفى الجامعي بصفاقس خلال عام 2014. كان انتشار مرض السكري في مستوى 47.2%. كان معدل البقاء الكلي لمرضى السكر 96.7% في شهر واحد و 75.2% في 6 أشهر مع عدم وجود اختلاف كبير مع المصابين من غير مرضى السكري. تم العثور على مرض السكري ليكون مؤشرا متكهنا لأحداث القلب والأوعية الدموية على المدى الطويل، ولكن ليس له علاقة في حصول وفيات القلب والأوعية الدموية. تؤكد دراستنا على أن تطور مرض السكري قد تحسن بشكل نسبي في المرحلة الحادة بفضل الاستخدام الواسع للتصوير التاجي. ومع ذلك، يبقى التكهن على المدى الطويل بصفة محترزة، نظراً للاستخدام المحدود للدعامات النشطة في الشرايين التاجية.

الكلمات المفاتيح: مرض السكري ; متلازمة الشرايين التاجية الحادة دون ST ; تكهن التطور.

INTRODUCTION

Le diabète sucré représente une épidémie mondiale, sa prévalence ne cesse de croître. En Tunisie, non seulement la prévalence du diabète a presque triplé en 18 ans : estimée à 3,5% en 1979[1], à 7,2% en 1990 [2] et à 9,9% en 1997 [3], mais aussi le diabète est devenu une spécificité du coronarien tunisien.

C'est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. D'après Wrong et Coll la maladie coronaire est responsable de 40% des décès chez les diabétiques et de 27% chez les non diabétiques [4].

Cette surmortalité est liée à une incidence plus élevée de la maladie coronarienne chez les diabétiques et à une maladie plus sévère. En effet, le diabète confère aux syndromes coronariens aigus (SCA) et notamment sans sus-décalage de ST, une gravité particulière.

L'objectif de cette étude était d'établir le pronostic des patients diabétiques ayant un syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est rétrospective incluant tous les patients hospitalisés consécutivement au service de cardiologie de l'hôpital universitaire Hédi Chaker de Sfax pour un syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST, entre Janvier 2014 et Décembre 2014. Le diagnostic de SCA ST- était retenu devant l'association de douleurs thoraciques angineuses et un électrocardiogramme (ECG) ne montrant pas un sus décalage persistant de ST. Différents remaniements électriques peuvent être observés : un sus décalage transitoire de ST, un sous décalage de ST, des ondes T négatives ou plates, une pseudo-normalisation des ondes T ou un ECG normal. Ont été aussi inclus les patients asymptomatiques ou avec symptômes atypiques (nausée/vomissements, dyspnée, fatigue, syncopes ou palpitations...) mais présentant des modifications électrocardiographiques suspectes avec ou sans élévations des enzymes myocardiques [5].

Le diagnostic de diabète était retenu chez tout patient connu diabétique ou ayant les signes cliniques du diabète sucré (polyurie polydipsie...) avec une valeur de glycémie à l'admission > 2g/l, soit 11,1 mmol/l sur un prélèvement fait à n'importe quel moment de la journée ou une valeur de glycémie à jeun > 1,26g/l, soit 7 mmol/l à deux reprises ou encore une valeur de l'HbA1c \geq 6,5% (48mmol/mol). Les prélèvements doivent être

réalisés en absence de toute perfusion de sérum glucosé [6-7].

Les données ont été recueillies à partir des dossiers hospitaliers des patients.

Nous avons appliqué les recommandations européennes de 2016 pour stratifier le risque de nos patients. Les scores TIMI et GRACE [8] ont été calculés chez tous les patients (tableau I).

- Score TIMI (thrombolysis In Myocardial Infarction) (Annexe 1): Publié en 2000, regroupe un ensemble de variables identifiées comme indépendamment associées à la survenue d'événements cardiaques majeurs au cours des SCA ST- à court terme, validés ultérieurement à moyen et à long terme.

Chaque variable est coté 0 ou 1 et la somme correspond au score TIMI permettant de classer les patients en faible, intermédiaire ou haut risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde (IDM) et le décès cardiaque.

- Score TIMI 0-2 : risque faible.
- Score TIMI 3-4 : risque intermédiaire.
- Score TIMI 5-7 : risque élevé.

Dans notre étude nous avons défini les événements cardiovasculaires par l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus de myocarde et le décès cardiovasculaire.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 20. L'analyse de la survie des patients a été faite par le test de Kaplan Mayer et la comparaison de deux ou plusieurs courbes de survies par le test de Lang Rank. Pour l'étude des facteurs pronostiques indépendants (analyse multivariée), nous avons utilisé le modèle de COX introduisant tous les facteurs ayant un $p \leq 0,2$. Pour l'étude de la validité des scores TIMI et GRACE, nous avons utilisé la courbe ROC (Receiver Operating Curve). L'aire sous la courbe calculée a été statistiquement comparée à 0,5. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

RESULTATS

Dans notre population incluant 250 patients, la prévalence du diabète était de 47,2%. La moyenne d'âge était comparable entre les diabétiques et les non diabétiques (61,65ans \pm 11,9 vs 53,4 ans \pm 12,13 ; $P=0,384$). Chez les diabétiques la proportion des femmes était plus importante (44,9% vs 31,1% $P=0,024$). Les diabétiques cumulaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires [HTA (73,7% vs 53% ; $P=0,001$), dyslipidémie (50% vs 19,7% ; $P<0,001$) et obésité

(44,9% vs 29,5% ; P= 0,006)]. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau II.

La coronarographie a été réalisée chez 241 patients : 205 patients au cours de la même hospitalisation (94 diabétiques et 111 non diabétiques) et 36 patients après un test d'ischémie non invasif (20 diabétiques et 16 non diabétiques). Neuf patients n'ont pas eu de coronarographie (4 diabétiques et 5 non diabétiques) et avaient tous un risque TIMI faible. Les délais d'exploration invasive sont résumés dans le tableau III.

Les résultats de la coronarographie étaient comparables entre les deux groupes sauf pour le statut tri tronculaire qui était significativement plus fréquent chez les diabétiques (30,7% des diabétiques vs 40,17% des non diabétiques ; P=0,002).

Concernant la conduite thérapeutique, les analyses n'ont pas révélé de différence significative entre le groupe diabétiques et non diabétiques que ce soit pour le traitement médical sans revascularisation (39,83% diabétique vs 47% non diabétiques ; P=0,888), ni l'angioplastie transluminale (47,45% diabétiques VS 40,9% non diabétiques ; P=0,298) et ni le pontage aorto-coronarien (12,71% diabétiques vs 12,1% non diabétiques ; P=0,256).

Le clopidogrel et l'acide acétyl-salicylique étaient les deux seuls antiagrégants plaquettaires (AAP) utilisés.

L'héparine à bas poids HBPM ou non fractionnée HNF était le seul anticoagulant utilisé. Aucun patient n'a reçu le prasugrel comme AAP ou la fondaparinux comme anticoagulant.

Nous avons eu recours aux stents actifs plus fréquemment chez les diabétiques. Les caractéristiques des stents utilisés nous informent sur la qualité des coronaires chez les diabétiques qui étaient plus grêles avec des lésions plus étendues (tableau III).

La survie globale de la population était de 97,4% à 1 mois et de 95,8% à 6 mois. Celle des diabétiques était de 96,7% à 1 mois et de 75,2% à 6 mois (tableau IV).

La survie sans événement cardio-vasculaire majeur de la population était de 91,1% à 1 mois et de 85,6% à 6 mois. Celle des diabétiques était de 84,9% à 1 mois et de 81,8% à 6 mois (tableau V).

Les facteurs de risque prédictifs de décès pendant le suivi dans la population générale et chez les diabétiques sont résumés dans les tableaux VI et VII.

Les facteurs de risque prédictifs de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur pendant le suivi dans la population générale et chez les diabétiques étaient le diabète, l'âge > 75 ans, l'insuffisance rénale, les scores GRACE > 140 et TIMI > 5 (tableaux VI et VII).

Tableau I : Le score GRACE

Le risque de décès intra hospitalier		
Score GRACE	< 108	risque faible
	109 – 140	risque intermédiaire
	> 140	risque élevé
Le risque de décès à 6 mois		
Score GRACE	< 88	risque faible
	89 – 118	risque intermédiaire
	> 118	risque élevé

Tableau II : Les caractéristiques cliniques et paracliniques de la population étudiée :

	Diabétiques	Non diabétiques	P	
Age moyen	61,5 ans+/-11,9	34 ans ±12,13	0,384	
Sexe féminin	44,9%	31,1%	0,024	
HTA	73,7%	53%	0,001	
dyslipidémie	50%	19,7%	P<0,001	
obésité	44,9%	29,5%	0,006	
Moyenne de la creatinine	106,58 ±103,42	80,84 ±20,16	0,005	
Dysfonction du VG (FE<50%)	31 (26,3%)	31 (26,3%)	=0,217	
Moyenne TIMI	3,52 ±1,50	2,98 ±1,22	0,002	
Grace à l'admission	Faible risque	53 (40,15%)	37 (31,35%)	0,148
	Risque intermédiaire	48 (36,36%)	40 (33,89%)	0,685
	Haut risque	41 (34,74%)	31 (23,48%)	0,050

HTA: hypertension artérielle; VG: ventricule gauche; FE : fraction d'éjection du VG

Tableau III : Comparaison des particularités angiographiques des lésions coronaires chez les diabétiques et les non diabétiques

Délai de la coronarographie	Groupe D N=114	Groupe ND N=127	P
Immédiate (< 2 H)	13 (11,4%)	3 (2,4%)	=0,005
Précoce (< 24 H)	49 (43%)	37 (29,1%)	=0,025
Programmée (24-72 H)	18 (15,8%)	14 (11%)	=0,276
Retardée (> 72 heures)	34 (29,8%)	73 (57,5%)	<0,001
Angioplastie			P
Nombre de stent	66	57	=0,340
Nombre de stent actif	38 (57,57%)	18(31,03%)	<0,001
Moyenne de longueur du stent (mm)	28,22 ±5,35	17,87 ±5,23	<0,001
Moyenne du calibre du stent (mm)	3 ±0,32	3,42 ±0,47	<0,001

Tableau IV : Comparaison de la survie globale entre diabétiques et non diabétiques

Survie	Diabétiques N=118	Non diabétiques N=132	P
A 1 mois	96,7%	98%	=0,185
A 6 mois	75,2%	96,3%	NS

Tableau V : Comparaison de la Survie sans événement cardio-vasculaire majeur entre diabétiques et non diabétiques

Survie	Diabétiques N=118	Non diabétiques N=132	P
A 1 mois	84,9%	97%	=0,006
A 6 mois	81,8%	89%	NS

NS : non significatif

Tableau VI : Facteurs indépendants prédictifs de décès cardiaque au cours du suivi dans la population générale

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour OR	
			Inférieure	Supérieure
Diabète	0,610	0,652	0,126	3,371
Dyslipidémie	0,410	2,222	0,333	14,824
HTA	0,629	1,494	0,294	7,589
Hb<10g/dl	0,004	12,565	2,205	71,620
GRACE> 140	0,010	7,827	1,632	37,530
TIMI> 5	0,001	9,289	2,364	36,507
Tri tronculaire	0,005	7,324	1,818	29,501

Tableau VII : Facteurs indépendants prédictifs de décès cardiaque au cours du suivi chez les diabétiques

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour OR	
			Inférieure	Supérieure
HTA	0,575	2,028	0,171	24,015
Hb<10g/dl	0,001	45,339	4,691	438,195
GRACE> 140	0,044	8,882	1,058	74,540
TIMI> 5	0,006	19,754	2,376	164,237
Tritronculaire	0,029	9,076	1,257	65,532

HTA : hypertension artérielle, Hb : Hémoglobine, OR : odd Ratio, IC : intervalle de confiance

INFLUENCE DU DIABETE SUR LE PRONOSTIC DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

Tableau VIII : Facteurs prédictifs indépendants de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur au cours du suivi dans la population

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
Diabète	0,019	2,521	1,165	5,457
HTA	0,346	1,511	0,640	3,565
Age >75 ans	0,012	2,574	1,230	5,387
IRC	0,056	2,627	,977	7,065
GRACE > 140	0,003	2,880	1,432	5,793
TIMI > 5	0,001	3,317	1,663	6,616

OR : Odd ratio, HTA : hypertension artérielle, IRC : Insuffisance rénale, IC : intervalle de confiance

Tableau IX : Facteurs indépendants prédictifs de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur chez les diabétiques

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
HTA	0,287	1,964	0,568	6,793
Age >75 ans	0,009	3,291	1,347	8,043
IRC	0,017	3,456	1,248	9,574
GRACE > 140	0,022	2,664	1,149	6,176
TIMI > 5	0,003	3,439	1,514	7,812

OR : Odd ratio, HTA : hypertension artérielle, IRC : Insuffisance rénale, IC : intervalle de confiance

Annexe 1 : score TIMI

TIMI RISK SCORE for UA/NSTEMI

HISTORICAL	POINTS	RISK OF CARDIAC EVENTS (%) BY 14 DAYS IN TIMI 11B*		
		RISK SCORE	DEATH OR MI	DEATH, MI OR URGENT REVASC
Age ≥ 65	1	0/1 2 3 4 5 6/7	3 3 5 7 12 19	5 8 13 20 26 41
≥ 3 CAD risk factors (FHx, HTN, ↑ chol, DM, active smoker)	1			
Known CAD (stenosis ≥ 50%)	1			
ASA use in past 7 days	1			
PRESENTATION				
Recent (<24H) severe angina	1			
↑ cardiac markers	1			
ST deviation ≥ 0.5 mm	1			
RISK SCORE = Total Points (0 - 7)				

*Entry criteria: UA or NSTEMI defined as ischemic pain at rest within past 24H, with evidence of CAD (ST segment deviation or +marker)

For more info go to www.timi.org

Antman et al JAMA 2000; 284: 835 - 842

DISCUSSION

La prévalence du diabète chez les coronariens est estimée dans la population européenne entre 15% et 35% : 10,8% dans le registre TRACE [9], 32% dans le registre de l'Euro Heart Survey [10], et entre 15% et 30% selon le risque selon le registre national français GRACE [11]. Dans un registre espagnol, récemment publié recensant tous les malades hospitalisés pour syndrome coronarien, le pourcentage des diabétiques était de 44% [12].

Dans la population Tunisienne, une étude réalisée en 2012 TAHINA [13] qui a analysé la transition épidémiologique de notre population et la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire a conclu que la prévalence du diabète est de 9,1%.

D'après d'autres registres, le diabète semble être une spécificité du coronarien tunisien. En effet son incidence était plus importante dans la majorité des études faites en Tunisie comparées à la littérature: 50% dans l'étude de Ben Romdhane [13] et 49,3% dans l'étude de Ben Salem [14].

En effet, le diabète altère de multiples voies métaboliques avec comme conséquence une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires de l'athérogenèse. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline contribuent à la diminution de la production et de la biodisponibilité de l'oxyde d'azote dérivé de l'endothélium, ainsi qu'à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui induit à une vasoconstriction, une rétention hydrosaline et une hypertrophie du muscle lisse vasculaire. L'activation plaquettaire induite par le diabète est également multifactorielle. La cascade de coagulation est activée comme conséquence de plusieurs facteurs : une diminution de la thrombolyse endogène, une clairance augmentée de l'activateur tissulaire du plasminogène fibrinolytique, une diminution des taux circulants des anticoagulants endogènes que sont l'antithrombine III et la protéine C, un taux augmenté de facteurs de coagulation plasmatiques, notamment du facteur VII.

Dans la prise en charge, 24 patients diabétiques ont été explorés par un test d'ischémie non invasif avant d'indiquer une coronarographie alors que la société européenne de cardiologie en 2015 [5] recommande leur exploration systématique par coronarographie.

Bien que comparativement aux recommandations [5] les délais de prise en charge des patients étaient un peu allongés, dans notre étude les diabétiques étaient pris en charge précocement.

Et une coronarographie immédiate était plus fréquemment réalisée chez les diabétiques.

Les résultats de la coronarographie confirment le caractère grave et complexe de la maladie coronaire chez le diabétique qui présente plus de lésions tri tronculaires, étendues et serrés.

Dans la conduite thérapeutique, le stent actif était plus fréquemment utilisé chez les diabétiques et ce conformément aux recommandations de la ESC (société européenne de cardiologie) [5]. Mais les antiagrégants utilisés étaient le clopidogrel et l'acide acétyl-salicylique, les deux seuls AAP disponibles dans notre structure sanitaire tunisienne.

Dans l'étude pronostique, la survie globale était comparable entre les diabétiques et les non diabétiques, par contre, les diabétiques avaient significativement plus d'événements cardiovasculaires majeurs. De plus, en étude multivariée, le diabète était retrouvé comme facteur prédictif indépendant de survenue d'événement cardiovasculaire majeur pendant le suivi des patients. En effet, grâce à la prise en charge plutôt invasive, précoce des patients diabétiques, leur survie globale rejoint celle de la population générale et des patients non diabétiques. Cependant, le pronostic des diabétiques est plus grave en matière de survenue d'événement cardiovasculaire majeur, mais, dans notre centre nous ne disposons pas des nouvelles molécules anti thrombotique, comme la bivalirudine ou le prasugrel. L'étude de TRITON-TIMI 38 [15], a démontré que le taux d'événement cardiovasculaire est significativement réduit sous prasugrel comparé au clopidogrel au cours des SCA. Bien que le risque hémorragique soit plus élevé avec le prasugrel, ce risque ajouté n'a pas été mis en évidence dans le sous-groupe diabétique. D'autre part, l'utilisation des stents actifs dans notre série était limitée à 59% alors qu'elle avoisine les 90% dans les registres GRACE et TIMI chez les diabétiques, d'où le risque important de resténose et événement cardiovasculaire au long cours.

Dans notre série, les non diabétiques avaient une survie meilleure que les diabétiques à court terme, mais à long terme, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en matière de mortalité, ceci rejoint les résultats récemment publiés par Cordero et al [8].

Dans ce registre le pronostic des syndromes coronariens s'est amélioré à la phase aigüe grâce à l'utilisation plus large de la stratégie invasive et les différents antithrombotiques.

Cependant la mortalité à long terme reste toujours plus élevée chez les diabétiques à cause de l'évolution plus rapide et agressive de la maladie coronaire [8] à côté de l'atteinte rénale associée et l'insuffisance cardiaque [8].

CONCLUSION

Notre étude confirme que le pronostic du diabétique s'est relativement amélioré à la phase aigüe grâce à une standardisation de la prise en charge et surtout le recours plus large à la coronarographie. Cependant le pronostic au long cours reste réservé, vu l'utilisation limitée des stents actifs dans notre population et le statut tritronculaire de plus en plus fréquemment rencontré même chez les jeunes.

REFERENCES

- [1] Gharbi M, Belhani A, Ben Aleya A, Aouidet A, Nasraoui A, Achour A, et al. [Epidemiology of diabetes in Tunisia]. *Tunis Médicale*. juill 1995;73(6-7):235-239.
- [2] Gharbi M, Akrouf M, Zouari B. [Prevalence and risk factors of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the rural and urban population of Tunisia]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. sept 2002;50(4):349-355.
- [3] Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, et al. The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr*. févr 2007;61(2):160-165.
- [4] Wong JS, Pearson DW, Murchison LE, Williams MJ, Narayan V. Mortality in diabetes mellitus: experience of a geographically defined population. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mars 1991;8(2):135-139.
- [5] Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 janv 2016;37(3):267-315.
- [6] WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf
- [7] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1: S64-71.
- [8] Kristen F, Robert J, Goldberg Ph et al. implications of diabetes in patients with acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Arch Intern Med*. 164, 2004, pp. 1457-63.
- [9] Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J*. déc 2000;21(23):1937-1943.
- [10] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. nov 2004;25(21):1880-1890.
- [11] Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 12 juill 2004;164(13):1457-1463.
- [12] Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Frutos A, et al. Comparison of Long-Term Mortality for Cardiac Diseases in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 1 avr 2016;117(7):1088-1094.
- [13] Ben Romdhane H, Ben Ali S, Skhiri H, Traissac P, Bougatef S, Maire B, et al. Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. mars 2012;35(3):341-347.
- [14] Ben Salem H, Ouali S, Hammas S, Bougmiza I, Gribaa R, Ghannem K, et al. [Influence of diabetes mellitus on the prognosis of non-ST-elevation acute coronary syndromes]. *Ann Cardiol Angéiologie*. févr 2011;60(1):33-38.
- [15] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 15 nov 2007;357(20):2001-2015.