

LA MALADIE CORONARIENNE SILENCIEUSE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Les nouvelles recommandations

P. VALENSI (1)

RÉSUMÉ : Plus de la moitié des personnes diabétiques décèdent d'un événement coronarien. La maladie coronaire se présente souvent de façon atypique chez les sujets diabétiques. Une ischémie myocardique silencieuse (IMS) peut être mise en évidence chez 20 à 35 % des patients diabétiques ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire associés. Lorsqu'une coronarographie est réalisée chez les patients avec IMS, elle met en évidence des sténoses coronaires significatives dans un tiers à deux tiers des cas. Le pronostic des patients diabétiques présentant une IMS est grevé d'un taux élevé d'événements au cours des trois années suivantes, en particulier lorsque l'IMS est associée à la présence de sténoses coronaires à l'angiographie. Les recommandations françaises publiées en 2004 par l'ALFEDIAM et la Société Française de Cardiologie préconisent la recherche de l'IMS - chez les diabétiques atteints d'artériopathie périphérique ou de néphropathie patente avec macroprotéinurie, - chez les diabétiques ayant une microalbuminurie et deux autres facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels, - chez un diabétique sédentaire qui est désireux de reprendre une activité physique, - chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 45 ans ou ayant un diabète connu depuis plus de 15 ans et chez les diabétiques de type 2 âgés de plus de 60 ans ou ayant un diabète connu depuis au moins 10 ans, s'ils présentent simultanément deux autres facteurs de risque traditionnels. Outre l'électrocardiogramme standard annuel, ces patients à haut risque devraient bénéficier, en premier lieu, d'une épreuve d'effort ou, si elle est impossible, sous-maximale ou douteuse, d'une scintigraphie myocardique couplée à l'administration de dipyridamole ou à une échocardiographie de stress. La mise en évidence d'une IMS devrait conduire à pratiquer une coronarographie si l'état général et l'absence de comorbidités sévères permettent d'envisager la réalisation d'un geste de revascularisation coronaire.

MOTS-CLÉS : *Diabète - Ischémie myocardique silencieuse - Epreuve d'effort - Scintigraphie myocardique - Endothélium*

Les personnes diabétiques payent un lourd tribut à la maladie cardio-vasculaire. Plus de la moitié d'entre-elles décèdent d'un événement coronarien. Plusieurs études portant sur des séries de patients diabétiques hospitalisés dans les années 1990-2000 pour un infarctus du myocarde ont fait état d'une mortalité hospitalière et à distance de l'événement nettement plus élevée que celle observée chez les non diabétiques (1, 2). Il a été bien montré que la maladie coronaire est, en effet, plus sévère chez les patients diabétiques, par son étendue et sa diffusion, par la dysfonction endothéliale et par l'atteinte myocardique d'origine métabolique et microvasculaire, enfin par la dysautonomie souvent

SILENT CORONARY ARTERY DISEASE IN DIABETIC PATIENTS.

NEW GUIDELINES

SUMMARY : More than half of diabetic individuals will die from a coronary event. Coronary artery disease often presents an atypical form among diabetic subjects. Silent myocardial ischaemia may be detected in 20 to 35 % of diabetic patients with associated cardiovascular risk factors. When a coronary angiography is performed in patients with silent myocardial ischaemia, it demonstrates significant coronary stenosis in one to two thirds of patients. The prognosis of diabetic patients with silent myocardial ischaemia is associated with a higher incidence of cardiac events in the next three years, especially when silent ischaemia is associated with angiographically coronary stenosis. French guidelines jointly published in 2004 by the ALFEDIAM and the French Society of Cardiology propose the search for silent myocardial ischaemia – in diabetic patients with peripheral arteriopathy or overt nephropathy with proteinuria, - in diabetic patients with microalbuminuria and two other classical cardiovascular risk factors, - in a sedentary diabetic patient who wants to begin a physical activity, - in type 1 diabetic patients above 45 years or with a disease lasting for more than 15 years and in type 2 diabetic patients above 60 years or with a known disease lasting for more than 10 years, when at least two other traditional cardiovascular risk factors are present. Besides the standard annual electrocardiogram, these high risk patients should benefit first from an exercise test or when the latter is impossible, under-maximal or doubtful, from a myocardial scintigraphy combined with dipyridamole injection or from a stress echocardiography. The demonstration of a silent myocardial ischaemia should lead to a coronary angiography when the general status of the patient and the absence of severe comorbidities allow considering a coronary revascularisation procedure in these diabetic patients.

KEYWORDS : *Diabetes – Silent myocardial ischaemia – Exercise test – Myocardial scintigraphy – Endothelium*

associée. Des séries plus récentes permettent maintenant d'espérer que ce pronostic puisse être nettement amélioré et rejoindre celui des personnes non diabétiques si les mesures les plus actives sont proposées à ces patients, incluant les procédures de revascularisation et des traitements médicamenteux intensifiés (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, statines, anti-agrégants...) et une amélioration de l'équilibre glycémique (3). La prise en charge de la maladie coronarienne symptomatique est décrite dans un autre article de ce numéro (4).

Diagnostiquer précocement la maladie coronaire chez les patients diabétiques permet certainement d'en améliorer le pronostic. Or les manifestations en sont souvent atypiques et le taux d'infarctus du myocarde silencieux découverts sur un électrocardiogramme (ECG) systé-

(1) Professeur, Hôpital Jean Verdier, AP-HP, Université Paris-Nord, Avenue du 14 Juillet, 93140 Bondy, France

matique est 6 à 7 fois plus élevé que chez les sujets non diabétiques. Avant l'apparition d'un infarctus, la maladie coronaire évolue volontiers sur un mode silencieux et peut être dépistée par des épreuves non invasives. La difficulté essentielle réside dans l'identification des patients présentant le risque *a priori* le plus élevé d'ischémie myocardique silencieuse (IMS) et qui justifie ce dépistage.

PRÉVALENCE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE SILENCIEUSE

Nous évoquerons ici seulement l'IMS de type 1, c'est-à-dire celle qui affecte les sujets totalement asymptomatiques sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine. Plusieurs travaux permettent de considérer que chez les sujets diabétiques répondant à ces critères et ayant un ECG standard normal et plusieurs facteurs de risque ajoutés, l'épreuve d'effort ou la scintigraphie myocardique couplée à l'effort ou à l'administration de dipyridamole permet de dépister une IMS dans 20 à 35 % des cas (5 pour revue). Lorsqu'une coronarographie est réalisée chez les patients avec IMS, elle met en évidence des sténoses coronaires significatives dans un tiers à deux tiers des cas (5). Ces données peuvent être interprétées comme témoignant d'une faible valeur prédictive positive de ces épreuves si on considère la présence de sténoses coronaires à l'angiographie comme la référence. Une autre interprétation, physiopathologique celle-là, peut en être donnée. En effet, nous avons mis en évidence dans cette situation l'existence d'anomalies fonctionnelles de la circulation coronaire :

- la fonction endothéliale est altérée comme l'indique l'absence de vasodilatation et même l'apparition d'une vasoconstriction coronaire paradoxale au cours de l'injection intra-coronaire d'acétylcholine, tandis qu'une vasodilatation normale se produit après administration intra-coronaire d'un dérivé nitré qui agit directement sur la musculature lisse coronaire (6);
- une réduction de la réserve coronaire appréciée par la réponse à la papavérine (6).

LE PRONOSTIC DIFFÈRE SELON L'ÉTAT DES ARTÈRES CORONAIRES

Plusieurs études prospectives permettent de reconnaître à l'IMS une forte valeur prédictive d'événements cardiaques majeurs. Dans l'étude multicentrique française, l'IMS était associée à un risque relatif de tels événements de 2,79 au cours d'un suivi moyen de 36 mois, risque encore

plus élevé chez les patients diabétiques âgés de plus de 60 ans à l'inclusion. Dans cette situation, un tiers des patients ayant une IMS a connu un événement majeur (7). Le pronostic lié à l'IMS est encore aggravé en présence d'une neuropathie autonome cardiaque dépistée par l'analyse des variations de fréquence cardiaque au cours d'épreuves standardisées (respiration profonde, passage à l'orthostatisme, Valsalva) (8).

Le pronostic dans les trois premières années suivant le dépistage de l'IMS est, en fait, surtout altéré chez les patients ayant des sténoses coronaires à l'angiographie (9). Chez les patients diabétiques atteints d'IMS, mais ayant des coronaires angiographiquement normales, le pronostic est altéré à plus long terme chez les sujets ayant une dysfonction endothéliale comme nous avons pu le montrer en recourant à une épreuve plus physiologique que le test à l'acétylcholine et qui consiste à examiner la réponse coronaire au froid («cold pressor test»). Ce test consiste à placer une main dans l'eau glacée, ce qui induit une activation sympathique et une augmentation de la consommation myocardique d'oxygène. En réponse à l'activation sympathique, une dilatation coronaire adaptative doit se produire, ce qui n'est pas le cas chez la majorité des personnes diabétiques ayant même des coronaires angiographiquement normales (10). Les mécanismes pouvant rendre compte de l'altération du pronostic liée à la dysfonction endothéliale impliquent sans doute les effets athérothrombogènes d'un endothélium altéré.

CHEZ QUELS PATIENTS DIABÉTIQUES FAUT-IL DÉPISTER L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE SILENCIEUSE ?

Toutes les études qui ont entrepris le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques ont inclus des patients ayant d'autres facteurs de risque traditionnels, qu'il s'agisse d'une hypertension artérielle, d'un tabagisme, d'une dyslipidémie ou de la présence d'antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires précoces. Aucun de ces facteurs n'apparaît clairement prédictif de la présence d'une IMS (5). Il a, par contre, été montré que la prévalence de l'IMS est nettement plus élevée en présence d'une artériopathie périphérique (11) ou en présence d'une microalbuminurie (12). L'influence de l'âge mérite aussi d'être mentionnée. En effet, au-delà de 60 ans, la prévalence de l'IMS est significativement plus élevée, la valeur prédictive d'une épreuve non invasive (épreuve d'effort ou scintigraphie myocardique) positive vis-à-vis de la présence de sténoses coronaires à l'angiographie est nette-

ment plus forte et le taux de survenue d'événements cardiaques majeurs en présence d'une IMS est alors plus élevé également (7).

L'ancienneté du diabète mérite une attention particulière. L'étude des soignants nord-américains avait, en effet, montré que le risque de mortalité coronaire était quatre fois plus élevé lorsque le diabète était connu depuis au moins dix ans par rapport aux sujets non diabétiques non coronariens (13).

Partant de ces constats, les recommandations communes de l'ALFEDIAM et de la Société Française de Cardiologie publiées en 2004 (14) préconisent la recherche de l'IMS chez les patients diabétiques atteints d'artériopathie périphérique ou de néphropathie patente avec macroprotéinurie, chez les diabétiques ayant une microalbuminurie et deux autres facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels, également chez un sujet diabétique sédentaire qui est désireux de reprendre une activité physique. En dehors de ces situations particulières, le dépistage ne peut être proposé à grande échelle, mais doit l'être chez les patients ayant un risque cardio-vasculaire *a priori* néanmoins élevé. Tel est le cas des sujets diabétiques de type 1 âgés de plus de 45 ans ou ayant un diabète connu depuis plus de 15 ans et des diabétiques de type 2 âgés de plus de 60 ans ou ayant un diabète connu depuis au moins 10 ans, s'ils présentent simultanément deux autres facteurs de risque traditionnels. Le dépistage est encore plus justifié s'il s'y ajoute une neuropathie autonome cardiaque ou une hypertrophie ventriculaire gauche, deux conditions qui aggravent le risque coronarien (14). L'évaluation du risque *a priori* de maladie coronaire pourra sans doute être améliorée dans le futur en recourant à des méthodes non invasives d'investigation artérielle périphérique qui permettent d'évaluer certains paramètres artériels qu'on peut considérer comme des intégrateurs du risque cardio-vasculaire. Il s'agit, peut-être, de la mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne (IMT), de l'indice de pression artérielle systolique bras-chevilles lorsqu'il est inférieur à 0,90, ou d'un indice de rigidité artérielle comme la pression pulsée (différence entre la pression systolique et la pression diastolique de l'artère humérale) ou, plus directement, de la mesure de la vitesse d'onde de pouls. L'efficacité de ces marqueurs dans l'évaluation du risque coronaire doit toutefois être préalablement démontrée.

Les méthodes radiologiques non invasives d'investigation coronaire connaissent actuellement un grand développement. Mentionnons, essentiellement, la technique tomodensitomé-

trique qui fournit le score de calcifications coronaires. Ce score est nettement plus élevé en moyenne chez les personnes diabétiques que chez les non diabétiques. Toutefois la valeur prédictive de ce score pour les événements cardiaques apparaît plus faible chez les patients diabétiques (15). Insistons sur le fait qu'un score de calcifications élevé ne devrait pas, à notre avis, conduire d'emblée à la pratique d'une coronarographie, mais préalablement à l'évaluation du retentissement hémodynamique des lésions coronaires par un test fonctionnel d'ischémie myocardique (épreuve d'effort, scintigraphie ou échocardiographie de stress).

Des marqueurs de dysfonction endothéliale sont également en cours d'évaluation, qu'il s'agisse de paramètres biologiques (16) ou d'un témoin périphérique de dysfonction endothéliale microcirculatoire.

LES MÉTHODES DE DÉPISTAGE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE SILENCIEUSE

La pratique annuelle de l'ECG de repos est recommandée chez tout patient diabétique. Il peut révéler une onde Q de nécrose, une onde T d'ischémie sous-épicardique, un trouble de conduction intra-ventriculaire ou une anomalie de la repolarisation évocatrice d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Ces situations doivent conduire à des explorations cardiaques complémentaires.

Dans les situations indiquées plus haut, le dépistage de l'IMS repose sur la pratique d'une épreuve non invasive. L'enregistrement de l'ECG sur 24 heures et l'échocardiographie standard ne sont pas des méthodes appropriées du fait de leur faible sensibilité et de leur faible spécificité. Des épreuves non invasives avec provocation doivent être préférées. Elles doivent être réalisées de façon démaquillée, c'est-à-dire après suspension des traitements susceptibles de les négativer (bêta-bloquants, antagonistes calciques, dérivés nitrés ou molsidomine).

Les recommandations de l'ALFEDIAM et de la Société Française de Cardiologie (14) incitent à pratiquer en première intention une épreuve d'effort. Cette épreuve est considérée comme interprétable si elle est maximale, c'est-à-dire si la fréquence cardiaque dépasse 85 % de la fréquence maximale théorique (FMT = 220 - âge). Son avantage réside dans un coût modéré et dans le fait qu'elle revêt une bonne valeur prédictive négative d'événements cardiaques majeurs. Nous avons, en effet observé, chez les patients diabétiques ayant une épreuve d'effort négative qu'un événement cardiaque majeur ne survient

que dans 4 % des cas dans un délai de trois ans (9).

Si l'épreuve d'effort est faiblement positive au-delà du seuil de 75 watts, si elle est douteuse, si elle est négative largement sous-maximale, ou en cas d'inaptitude à l'effort ou de bloc de branche gauche complet, une scintigraphie myocardique ou une échocardiographie de stress peut être préconisée selon les disponibilités et les compétences locales.

La scintigraphie myocardique couplée à une épreuve d'effort et/ou à l'administration de dipyridamole dépiste l'IMS avec une plus grande sensibilité que l'épreuve d'effort (9), mais pour un coût nettement plus élevé.

L'échocardiographie de stress, menée le plus souvent avec un agent pharmacologique (dobutamine à forte dose), aurait également une sensibilité plus élevée que l'épreuve d'effort, et sa valeur prédictive positive vis-à-vis de la coronarographie prise pour référence serait plus élevée que pour l'épreuve d'effort ou la scintigraphie myocardique (17, 18). Ces données méritent toutefois d'être confirmées sur des séries plus importantes de patients.

La coronarographie constitue l'examen de référence, le seul capable de mettre en évidence l'atteinte des artères coronaires. Elle est préconisée en présence d'une épreuve non invasive positive, si l'état général et l'absence de comorbidités sévères permettent d'envisager la réalisation d'un geste de revascularisation coronaire. Toutefois, une coronarographie peut être d'emblée envisagée en présence d'anomalies ischémiques évidentes sur l'ECG de repos (14). Rappelons qu'une coronarographie doit être réalisée avec les précautions d'usage chez tout patient diabétique, à savoir réhydratation et suspension de la metformine depuis au moins deux jours.

Si le dépistage de l'IMS se révèle négatif au terme des examens non invasifs, une seconde séquence de dépistage peut être préconisée trois à quatre ans plus tard après réévaluation du risque cardio-vasculaire.

QUELLE ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉSENCE D'UNE ISCHÉMIE MYOCARDIQUE SILENCIEUSE ?

Aucune attitude systématique ne peut aujourd'hui être préconisée. Toutefois, la stratégie de dépistage de l'IMS ne peut être justifiée que dans une perspective thérapeutique de prévention des accidents cardiaques. Aussi un geste de revascularisation doit être entrepris si le dépistage conduit à la découverte d'une sténose du tronc commun ou de lésions coronaires multtronculaires. Deux études, déjà anciennes, fournissent des indications d'un bénéfice attendu de la revascularisation coronaire chez les patients ayant des sténoses coronaires silencieuses. Dans l'une de ces études, il a été montré que l'angioplastie coronaire a réduit l'incidence des événements cardiaques majeurs chez des patients initialement asymptomatiques (19). Dans l'autre, l'étude ASIST, parmi les patients pauc ou asymptomatiques ayant des sténoses coronaires, une dose quotidienne de 100 mg d'aténolol a réduit significativement la durée quotidienne d'ischémie (au Holter) et l'incidence des événements cardiaques majeurs (20). Des essais thérapeutiques sont toutefois souhaitables pour pouvoir affirmer formellement le bien fondé du dépistage et du traitement de la maladie coronaire silencieuse spécifiquement chez les patients diabétiques.

En dehors des situations justifiant une procédure de revascularisation, le traitement optimisé des facteurs de risque doit être proposé comme chez tous les patients diabétiques, mais avec encore plus de conviction lorsqu'il existe une IMS puisque le patient doit alors clairement être considéré comme en situation de prévention secondaire. Rappelons que l'étude du STENO-2 a montré que le taux d'événements cardio-vasculaires était réduit de moitié chez les patients diabétiques de type 2 microalbuminuriques à haut risque cardio-vasculaire grâce à une approche multifactorielle incluant des traitements hypoglycémiants, hypolipémiants et hypotenseurs intensifiés, avec traitement antiagrégant associé (21).

En conclusion, la sévérité de la maladie coronaire chez les personnes diabétiques et la valeur pronostique démontrée de l'IMS doivent inciter à la recherche de cette complication chez les patients diabétiques à haut risque cardio-vasculaire. La stratégie de dépistage est justifiée essentiellement pour détecter les sténoses coronaires silencieuses et offrir à ces patients une procédure de revascularisation lorsqu'elle est indiquée. Les critères récemment proposés de dépistage (14) doivent faire l'objet d'une validation par des études appropriées qui permettront d'affirmer la «rentabilité» de la démarche.

RÉFÉRENCES

1. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, et al.— Register of information and knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA) : under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with

- acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 838-844.
2. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al for the GRACE Investigators.— Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 1457-1463.
 3. Schnell O, Schäfer O, Kleybrink S, et al.— Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 455-460.
 4. Legrand D, Legrand V.— La maladie coronarienne diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 526-530.
 5. Cosson E, Attali JR, Valensi P.— Markers for silent myocardial ischemia in diabetes. Are they helpful? *Diabetes Metab*, 2005, **31**, in press.
 6. Nitenberg A, Valensi P, Sachs RN, et al.— Impairment of coronary vascular reserve and acetylcholine-induced coronary vasodilation in diabetic patients with normal left ventricular systolic function and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes*, 1993, **42**, 1017-1025.
 7. Valensi P, Pariès J, Torremocha F, et al.— Predictive value of silent myocardial ischemia in diabetic patients. Influence of age (Abstract). *Diabetologia*, 2000, **43**, (Suppl 1), A61.
 8. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al.— Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 339-343.
 9. Cosson E, Paycha F, Pariès J, et al.— Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes. ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med*, 2004, **21**, 342-348.
 10. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, et al.— Prognostic value of epicardial coronary artery constriction to the cold pressor test in type 2 diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other major coronary risk factors. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 208-215.
 11. Nesto RW, Watson PS, Kowalchuk GI, et al.— Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J*, 1990, **120**, 1073-1077.
 12. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM.— Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1999, **83**, 27-31.
 13. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.— The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 954-960.
 14. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, et al.— Identification de l’ischémie myocardique chez le diabétique. Recommandations conjointes de l’ALFEDIAM et de la SFC. *Diabetes Metab*, 2004, **30**, 3-18.
 15. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, et al.— Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 905-910.
 16. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, et al.— Soluble L-selectin level is a marker for coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 2044-2048.
 17. Penfornis A, Zimmermann C, Boumal D, et al.— Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med*, 2001, **18**, 900-905.
 18. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, et al.— Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 1797-1802.
 19. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al.— Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study two-year follow-up: Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*, 1997, **95**, 2037-2043.
 20. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al.— Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*, 1994, **90**, 762-768.
 21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. P. Valensi, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14
Juillet, 93140 Bondy, France.
e-mail : paul.valensi@jvr.ap-hop-paris.fr