

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

Faut-il encore dépister la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques et comment ?

RÉSUMÉ : Malgré la nette amélioration du pronostic cardiovasculaire des diabétiques liée au contrôle plus strict des facteurs de risque, l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) demeure associée à une plus forte incidence d'événements cardiovasculaires. La prévalence de l'IMS a toutefois fortement diminué.

Le dépistage de cette complication du diabète ne doit pas être systématique mais réservé aux patients à très haut risque. La détermination du score de calcifications coronaires (CAC) par tomодensitométrie contribue à l'évaluation du risque et ainsi à mieux définir les patients devant bénéficier du dépistage de l'IMS.

La mise en évidence d'une IMS impose au minimum un contrôle plus intensif des facteurs de risque. Elle devrait être suivie de la réalisation d'une coronarographie et éventuellement d'un geste de revascularisation.



→ P. VALENSI

Service d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
Hôpital Jean Verdier, AP-HP,
CRNH-IdF, CINFO,
Université Paris Nord,
BONDY.

La prévalence et l'incidence de l'infarctus du myocarde silencieux découvert sur l'ECG de repos sont plus élevées chez les diabétiques qu'en population générale, et encore plus élevées si on considère les données échocardiographiques ou d'IRM [1]. La réalisation d'un ECG de repos (par le médecin généraliste ou un cardiologue) est recommandée annuellement. Chez un grand nombre de diabétiques asymptomatiques ayant un ECG standard normal, des explorations complémentaires sont pratiquées à la recherche d'une maladie coronaire silencieuse. La détection de la maladie coronaire semble logique pour prévenir les événements cardiaques, mais la preuve de l'efficacité de cette démarche reste ténue.

Une recommandation française (conjointe SFC/ALFEDIAM) datant de 2004 avait délimité les indications de ce dépistage – qui devait être réservé aux diabétiques à haut risque cardiovasculaire – ainsi que ses modalités [2]. Sa

validité a été confirmée, mais elle doit évoluer à la lumière des études récentes et des prises en charge préventives plus efficaces des diabétiques. La rentabilité et l'efficacité du dépistage doivent être améliorées pour atteindre un moindre nombre d'exams réalisés et dans des indications mieux ciblées, dans le but de parvenir, au sein de cette population plus restreinte de patients explorés, à un pourcentage notablement plus élevé de patients réellement porteurs de sténoses coronaires justifiant une revascularisation.

Prévalence et valeur pronostique de l'IMS

Parmi les diabétiques de type 2 asymptomatiques, sans antécédent cardiovasculaire mais ayant d'autres facteurs de risque (FDR), l'IMS – recherchée essentiellement par la scintigraphie myocardique couplée à l'effort et/ou à un agent pharmacologique – est rencontrée dans 30 à 50 % des cas [3]. Lorsqu'une corona-

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

rographie est pratiquée chez les patients avec IMS, elle met en évidence des sténoses coronaires significatives dans 30 à 60 % des cas. Chez les patients sans sténose à la coronarographie, l'IMS est sans doute liée à une dysfonction endothéliale et à des altérations microcirculatoires (réduction de la réserve coronaire) [4].

Des séries plus récentes suggèrent que la prévalence de l'IMS serait moindre chez les patients mieux contrôlés pour leurs FDR, comme l'a rapporté l'étude DIAD en montrant notamment qu'une forte proportion de patients ayant une première scintigraphie anormale ne présentait plus de défauts lors d'une seconde scintigraphie pratiquée 3 ans plus tard [5]. Dans le même sens, nous avons constaté que le pourcentage de scintigraphies anormales est d'autant plus faible que le nombre de FDR (pression artérielle, HbA1c, LDL-cholestérol et triglycérides entre autres) à l'objectif thérapeutique est élevé (**fig. 1**).

Aussi, dans notre dernière série établie de 2009 à 2014, avons-nous examiné 235 patients diabétiques de type 2 à plus

haut risque cardiovasculaire que dans nos études précédentes, en particulier atteints d'une néphropathie ou ayant une atteinte macroangiopathique périphérique ou ≥ 3 FDR associés. La prévalence de l'IMS était nettement plus faible, voisine de 10 % seulement, et des sténoses significatives étaient présentes chez 8 des 18 patients ayant eu une coronarographie, soit dans environ 3 % de la série totale, et ce très probablement en relation avec un meilleur contrôle des FDR.

En termes de pronostic, nous avons montré que la présence d'une IMS, et surtout de sténoses coronaires silencieuses, était prédictive d'un plus mauvais pronostic cardiovasculaire [6], comme cela a été confirmé dans l'étude DIAD [7].

Les germes de la controverse sur le dépistage

Certains arguments sont avancés à l'encontre du dépistage :

– l'incidence des complications cardiovasculaires a nettement baissé chez les diabétiques [8], et ce grâce au meilleur

contrôle des FDR, visant en particulier les cibles glycémique, lipidique et tensionnelle;

– la prévalence des sténoses coronaires significatives est faible parmi les diabétiques bénéficiant du dépistage;

– la démonstration de l'efficacité du dépistage de l'IMS et de la revascularisation coronaire n'a pas été solidement établie chez les diabétiques asymptomatiques.

Plusieurs arguments peuvent être opposés:

– le risque cardiovasculaire des diabétiques demeure nettement supérieur à celui des non-diabétiques [8];

– le contrôle multifactoriel du risque réduit l'incidence des événements cardiovasculaires de 50 %, mais le risque résiduel pourrait être lié, au moins partiellement, à la maladie coronaire silencieuse;

– le dépistage de l'IMS améliore l'évaluation du risque comparativement à différentes estimations du risque s'appuyant notamment sur l'équation de l'UKPDS ou le SCORE européen (qui n'est pas adapté à la population diabétique) [9]. En effet, la présence d'une IMS ou de sténoses coronaires apporte une valeur prédictive additionnelle à celle du risque *a priori* estimé sur les FDR classiques et sur la présence d'une néphropathie ou d'une artériopathie périphérique [10]. De même, les sténoses conservent leur valeur pronostique péjorative malgré le contrôle plus intensif appliqué en particulier depuis 2000 (**fig. 2**);

– dans des études randomisées testant le dépistage de l'IMS *versus* l'absence de dépistage, comme les études DIAD [7], DYNAMIT [11] et Factor-64 [12], il n'a pas été mis en évidence de supériorité du dépistage, mais la proportion des patients avec IMS et sténoses coronaires ayant été revascularisés était faible. Dans une étude portant sur 400 diabétiques de type 2 asymptomatiques à haut risque, les patients avec IMS ont été traités après randomisation seulement par traitement médical (aspirine, statine, IEC et bêta-bloquant) ou par des mesures intensives combinant traitement médical et revascularisation lorsque celle-ci était

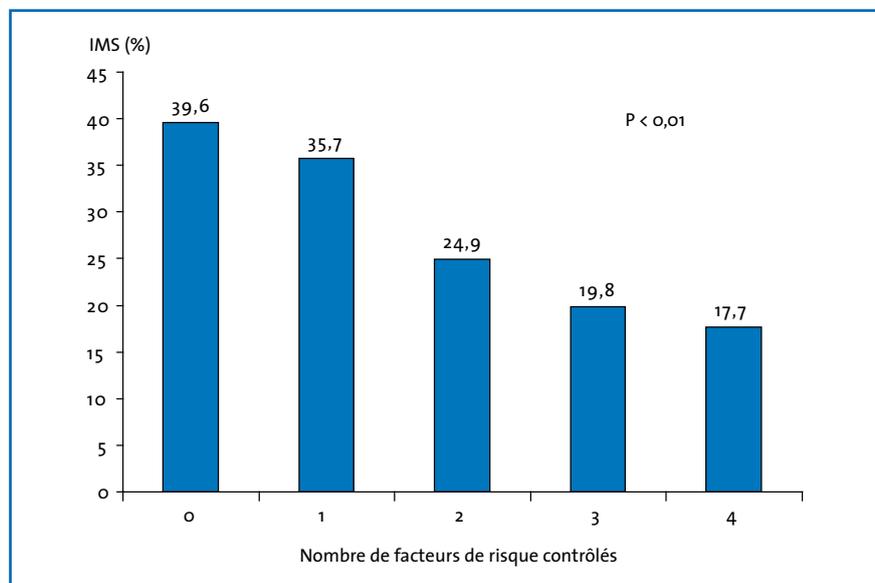


FIG. 1: La prévalence de l'IMS est plus faible lorsque le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire contrôlés est plus élevé. Critères de contrôle: pression artérielle $\leq 140/90$ mmHg, HbA1c $\leq 7,5$ %, LDL-cholestérol $\leq 2,6$ mmol/L, triglycérides $\leq 2,3$ mmol/L (données personnelles présentées au congrès de l'ADA 2015).

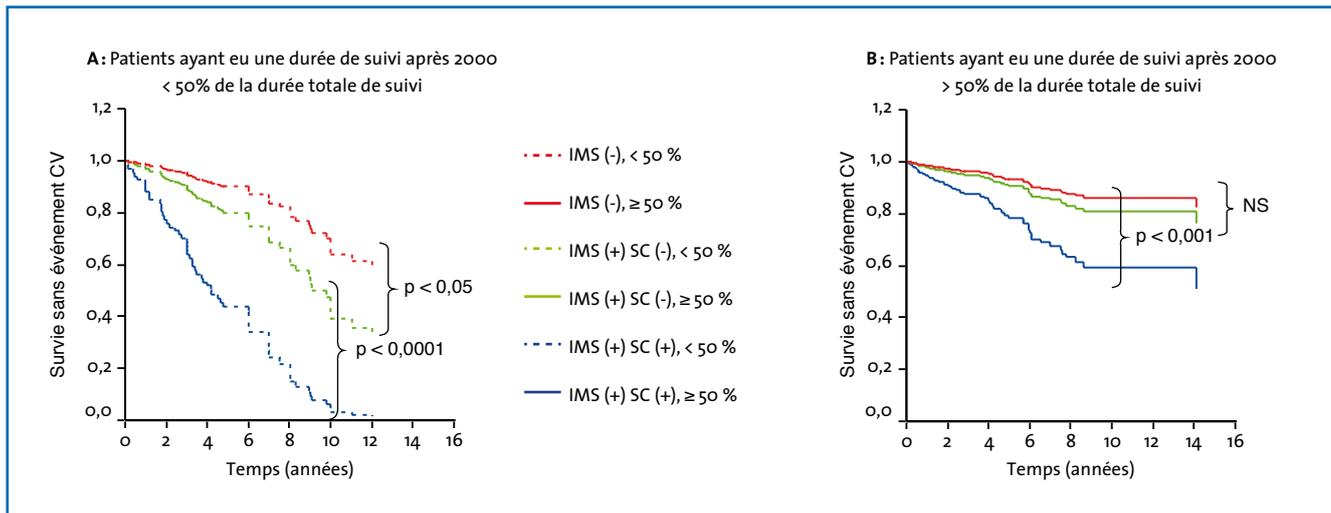


Fig. 2 : Amélioration globale du pronostic cardiovasculaire chez les diabétiques. Les patients avec sténoses coronaires silencieuses conservent un plus mauvais pronostic (d'après [10]). Données de suivi à long terme de notre cohorte de 688 patients ayant bénéficié d'un dépistage de l'IMS. La cohorte a été séparée en deux parties, A et B, selon la durée de suivi depuis 2000. IMS : ischémie myocardique silencieuse ; SC : sténoses coronaires significatives ; NS : non significatif.

indiquée et possible; la progression de l'ischémie à la scintigraphie myocardique et la progression de la maladie coronaire étaient significativement moindres sous traitement intensif [13].

Dans l'étude DADDY, 520 diabétiques de type 2 ont été randomisés dans un groupe avec dépistage et un groupe sans dépistage; le critère principal (décès cardiaques et infarctus non fatals) ne différait pas significativement mais, dans le groupe non dépisté, le nombre de coronarographies et de revascularisations coronaires était plus élevé au cours du suivi et, parmi les patients de plus de 60 ans, la mortalité cardiaque était plus faible dans le groupe ayant eu un dépistage de l'IMS [14]. Il faut donc reconnaître que, pour l'heure, les preuves formelles du bénéfice du dépistage sont ténues.

Comment améliorer l'efficacité du dépistage ?

Le dépistage de la maladie coronaire silencieuse devrait concerner un nombre de diabétiques notablement inférieur au nombre actuellement screené. Les indications devraient être mieux ciblées de

façon à réaliser les examens surtout chez les patients susceptibles de bénéficier d'un geste de revascularisation coronaire.

1. Stratifier d'abord le risque

Le rendement du dépistage devrait être amélioré en le pratiquant chez les patients à plus haut risque cardiovasculaire *a priori*. Les critères français (ALFEDIAM-SFC) [2] ont été élaborés dans ce sens, mais ces critères, quoique validés [15], ne sont pas suffisamment discriminants. Ils doivent être actualisés en réservant le dépistage aux seuls patients à très haut risque. La détermination du score calcique coronaire (CAC) par tomодensitométrie est une méthode non invasive qui permet de quantifier l'importance de la charge calcique des artères coronaires. Le score CAC contribue à affiner l'estimation du risque et la prédiction de l'existence d'une maladie coronaire silencieuse.

2. Place du score de calcifications coronaires

Avec les scanners de dernière génération, la réalisation de l'examen induit une faible irradiation. Le score CAC

doit être interprété selon le sexe, l'âge et l'origine ethnique. Il dépiste surtout les sténoses coronaires. Il faut cependant noter que toutes les sténoses chroniques ne sont pas calcifiées et que les plaques instables ne sont pas ou peu calcifiées, et qu'elles ne sont donc pas dépistées par un scanner sans injection.

Plusieurs études ont rapporté une relation forte entre le CAC et le risque d'accidents cardiovasculaires. La valeur pronostique du CAC a été retrouvée chez les diabétiques de type 2 [16]:

- si le CAC est nul, le risque est très faible dans les 2 à 5 années suivantes;
- un CAC entre 100 et 300 ou 400 unités Agatston (UA) s'associe à un risque intermédiaire;
- si le CAC est > 300 ou 400 UA, le risque d'accidents cardiovasculaires est élevé ou très élevé.

Selon une étude rassemblant les données de cinq séries publiées, il existe une bonne relation entre un score CAC plus élevé et une plus forte prévalence d'IMS détectée à la scintigraphie de stress [17]. L'IMS est ainsi détectée en moyenne chez 1,3 %, 11,3 % et 35,2 % des patients ayant respectivement un

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

score < 100, compris entre 101 et 400 et > 400 UA. Dans notre série prospective récente mentionnée plus haut, à très haut risque cardiovasculaire [18], le score était > 100 UA dans 35 % des cas (et même > 400 UA dans 18 % des cas). Il était > 100 UA chez un tiers des patients sans IMS, chez 40 % des patients avec IMS mais sans sténose à la coronarographie et chez 75 % des patients avec IMS et sténoses à la coronarographie.

L'IMS était dépistée chez 14,6 % des patients ayant un CAC > 100 UA et 7,8 % de ceux ayant un CAC < 100. La valeur prédictive négative de 92 % d'un score < 100 UA vis-à-vis de l'IMS mérite d'être soulignée. La valeur prédictive du score pour les sténoses significatives à la coronarographie doit être affinée. À ce jour, mentionnons que, dans une population de diabétiques de type 2 asymptomatiques, une association a été récemment rapportée entre le score et la présence de sténoses au coroscaner : la prévalence des sténoses était de 5 % pour un score nul et > 80 % pour un score > 400 UA [19].

Modalités et circonstances du dépistage de l'IMS

Le dépistage s'appuie sur la réalisation de tests de provocation (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique couplée à l'effort et/ou à l'administration de dipyridamole, échocardiographie de stress ou IRM de stress). La sensibilité de la scintigraphie de stress et de l'échocardiographie de stress est supérieure à celle de l'épreuve d'effort. Le couplage à l'effort plutôt qu'à un stress pharmacologique a pour intérêt supplémentaire d'apprécier la réserve chronotrope et la récupération. Puis, la coronarographie est pratiquée en cas de positivité franche du test d'ischémie [2]. Le scanner coronaire avec injection d'un produit de contraste (coroscan) ne nous paraît pas relevant pour le dépistage de la maladie coronaire silencieuse car, seul, il ne permet pas d'affirmer l'ischémie myocardique

et, s'il révèle des lésions, il devra être suivi d'une coronarographie.

Dans la mesure où les patients explorés sont à très haut risque, nous suggérons que le test d'ischémie soit entrepris après contrôle des FDR, selon des objectifs personnalisés et sous traitement optimisé comportant une statine, un bloqueur du système rénine-angiotensine et éventuellement un antiagrégant plaquettaire. En effet, d'une part, ces traitements sont justifiés et susceptibles de négativer une IMS, en particulier chez les patients sans sténose coronaire significative, et, d'autre part, la recherche de l'IMS, même si elle est indiquée, ne doit pas nécessairement être entreprise d'emblée.

Les recommandations actuelles

Selon l'*American Diabetes Association*, le dépistage de la maladie coronaire silencieuse n'est plus justifié, et cela suite aux résultats de l'étude DIAD. Selon l'*American Heart Association*, le dépistage est recommandé chez les diabétiques de type 2 qui souhaitent entreprendre un programme d'exercice physique vigoureux [20]. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), il faut éviter de dépister systématiquement l'IMS [21].

Les recommandations européennes (ESC, en collaboration avec l'EASD) parues en 2013 confortent l'intérêt du dépistage chez les diabétiques à très haut risque cardiovasculaire [9]. Aucune équation de risque n'est réellement valide ni utile

chez les diabétiques. Les patients ayant un diabète connu depuis plus de 20 ans – surtout ceux avec macroprotéinurie ou insuffisance rénale, ou ayant des atteintes artérielles périphériques ou carotidiennes même infracliniques – répondent en particulier au critère du très haut risque. La démarche complémentaire que nous avons définie dans le cadre de cette position européenne a consisté à compléter l'évaluation du risque en considérant d'autres atteintes d'organes cibles (**tableau 1**). Une hypokinésie ou une akinésie segmentaire à l'échocardiographie, ou un score CAC élevé, témoignent d'une telle atteinte. L'échographie est très largement pratiquée.

La détermination du score CAC permettrait d'affiner l'estimation du risque, en particulier chez les patients à risque *a priori* élevé : patients âgés de plus de 60 ans, ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans, des atteintes microangiopathiques (notamment microalbuminurie ou rétinopathie) ou une neuropathie autonome cardiaque. Un score CAC élevé (> 100 et surtout > 400 UA) amènerait alors à considérer le patient comme étant à très haut risque et à réaliser le dépistage de la maladie coronaire silencieuse [9]. D'après nos données, dépister l'IMS seulement chez les patients ayant un score CAC > 100 UA permettrait de réduire de 2/3 la proportion de patients justifiant ce dépistage. Ainsi, la nouvelle stratégie proposée débiterait par la détermination du score CAC. Ce score mérite aussi d'être considéré lorsque le test fonctionnel est en faveur d'une ischémie myocardique modérée, un

- Diabète connu depuis plus de 20 ans.
- Présence d'une macroprotéinurie ou d'une insuffisance rénale.
- Présence d'atteintes artérielles périphériques ou carotidiennes même infracliniques.
- Atteintes d'organes cibles :
 - hypokinésie ou akinésie à l'échocardiographie standard ;
 - CAC élevé, > 100 ou surtout > 400 UA.

TABEAU 1 : Quels sont les critères de très haut risque cardiovasculaire chez les diabétiques sans histoire ni symptôme de maladie coronaire ?

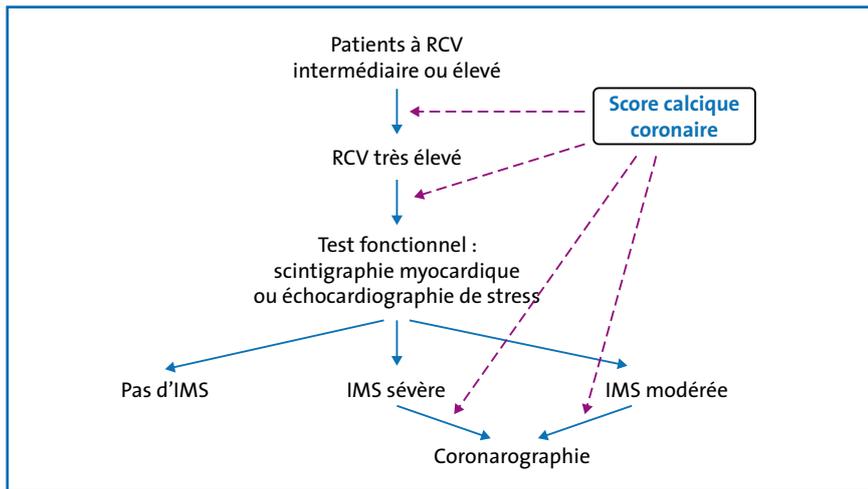


Fig. 3 : Algorithme de dépistage de la maladie coronaire silencieuse chez les diabétiques. RCV : risque cardiovasculaire.

score très élevé confortant alors l'indication d'une coronarographie (fig. 3).

Conclusion

Estimer de façon adéquate le risque cardiovasculaire des diabétiques est pertinent à la fois pour personnaliser les objectifs thérapeutiques et les moyens pharmacologiques pour y parvenir et pour poser une indication mieux ciblée – et sans doute plus efficiente – du dépistage de l'IMS.

Bibliographie

1. VALENSI P, LORGIS L, COTTIN Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:178-188.
2. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al*. ALFEDIAM; SFC. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*, 2004;30(3 Pt 3):S3-S18.
3. VALENSI P, COSSON E. It is not yet the time to stop screening diabetic patients for silent myocardial ischaemia. *Diabetes Metab*, 2010;36:91-96.
4. NITENBERG A, VALENSI P, SACHS R *et al*. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left

5. WACKERS FJ, CHYUN DA, YOUNG LH *et al*. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*, 2007;30:2892-2898.
6. VALENSI P, PARIES J, BRULPORT-CERISIER V *et al*. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*, 2005;28:2722-2727.
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. GREGG EW, LI Y, WANG J *et al*. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 2014;370:1514-1523.
9. RYDEN L, GRANT PJ, ANKER SD *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;34:3035-3087.
10. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011;34:2101-2107.
11. LIÈVRE MM, MOULIN P, THIVOLET C *et al*. DYNAMIT investigators. 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;12:23.

12. MUHLESTEIN JB, LAPPE DL, LIMA JA *et al*. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: The FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;312:2234-2243.
13. ZELLWEGER MJ, MARAUN M, OSTERHUES HH *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;7:1001-1010.
14. TURRINI F, SCARLINI S, MANNUCCI C *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;26:407-413.
15. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. 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;23:557-565.
16. AGARWAL S, COX AJ, HERRINGTON DM *et al*. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*, 2013;36:972-977.
17. HACKER M, BECKER C. The incremental value of coronary artery calcium scores to myocardial single photon emission computer tomography in risk assessment. *J Nucl Cardiol*, 2011;18:700-711.
18. DOCAN M, COSSON E, EDER V *et al*. Score calcique coronaire élevé: un outil décisionnel pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse du diabétique? *Diabetes Metab*, 2016; supplément (abstract).
19. PARK GM, LEE SW, CHO YR *et al*. Coronary computed tomographic angiographic findings in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2014;113:765-771.
20. MARWICK TH, HORDERN MD, MILLER T *et al*. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009;119:3244-3262.
21. Haute autorité de Santé (HAS). Guide parcours de soins maladie coronarienne. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf.

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