

réalités

n° 359

CARDIOLOGIQUES

Le dossier:
Cœur, vaisseaux et diabète

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques

Une hypertriglycéridémie sévère

Quel traitement antiplaquettaire proposer au coronarien diabétique ?

ECG du sportif: savoir distinguer le normal du pathologique

**Comprendre l'intérêt des différents types de mortalité
en recherche clinique**



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbire, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr R.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loiseleur, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebillard-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Dr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouire,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél.: 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire: 0122 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Janvier 2021

n° 359

BILLET DU MOIS

- 3** Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques
Partie 1: les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire secondaire
F. Diévert

LE DOSSIER

Cœur, vaisseaux et diabète

- 11** Éditorial:
La diabétologie est en effervescence et cela atteint... les cardiologues
P. Valensi

- 14** Où en est-on des essais de sécurité cardiovasculaire des traitements anti-hyperglycémiques?
P. Attali, P. Valensi

- 22** Apport respectif du score de calcifications coronaires et du coroscan chez le patient diabétique asymptomatique
M. Sirol

- 30** Dépistage vasculaire ciblé chez le patient diabétique asymptomatique: rationnel et conséquences cliniques
V. Aboyans

- 37** En pratique, on retiendra

CAS CLINIQUES EN LIPOLOGIE

- 38** Une hypertriglycéridémie sévère
E. Bruckert

REVUES GÉNÉRALES

- 40** Quel traitement antiplaquettaire proposer au coronarien diabétique?
J. Ferrara, T. Cuisset, P. Deharo
- 47** ECG du sportif: savoir distinguer le normal du pathologique
F. Schnell

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 53** Comprendre l'intérêt des différents types de mortalité en recherche clinique: mortalité toute cause ou mortalité spécifique?
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 9.
Image de couverture:
©Montri Thipsorn@shutterstock.com



■ Billet du mois

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques

Partie 1 : les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire secondaire

*“Quel pouvoir indéfinissable que celui de la ressemblance !
Elle correspond aux deux besoins contradictoires de la nature humaine : l’habitude et la nouveauté.”*
~ Georges Rodenbach, in Bruges-la-Morte (1892)



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

En France, le mois de décembre 2020 a été marqué par des autorisations de prescription qui vont conduire les cardiologues à pouvoir utiliser certains traitements alors qu’ils n’en avaient pas une grande habitude, voire aucune habitude, bien que ces traitements soient disponibles et utilisés depuis de nombreuses années, notamment dans d’autres pays. Il s’agit de deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (qui seront désignés comme anti-PCSK9), l’alirocumab et l’évolocumab, en prévention cardiovasculaire secondaire, et d’un inhibiteur de la SGLT2 ou gliflozine, la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 avec ou sans insuffisance cardiaque. En parallèle, la Commission de la Transparence donnait un avis favorable à la prise en charge par la solidarité nationale de deux autres gliflozines, la canagliflozine et l’empagliflozine, faisant envisager que ces molécules pourraient être disponibles à la prescription lors de l’année 2021.

Quelques-uns des aspects relatifs à ces nouvelles possibilités pour les cardiologues feront l’objet de deux billets : celui-ci, consacré aux anti-PCSK9, et le suivant consacré aux gliflozines.

■ Deux études pivots

Les deux anti-PCSK9 remboursables depuis le 10 décembre 2020 en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire ont été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés (ECT) de phase III :

- l’étude FOURIER avec l’évolocumab, publiée le 17 mars 2017 ;
- l’étude ODYSSEY Outcomes avec l’alirocumab, publiée le 7 novembre 2018.

Ces deux essais ont été conduits en double aveugle contre placebo.

Ces ECT ont démontré que ces molécules permettent de réduire significativement le risque d’événements CV majeurs constituant le critère primaire de ces études. En parallèle, ces ECT ont apporté plusieurs renseignements importants : il existe un bénéfice clinique CV à diminuer le LDL-cholestérol (qui sera désigné comme LDL) jusqu’à

■ Billet du mois

des niveaux proches de 0,3 g/L, une telle diminution du LDL n'entraîne pas de troubles cognitifs (étude complémentaire EBBINGHAUS faite avec l'évolocumab), les anti-PCSK9 permettent de diminuer de 50 à 60 % le LDL chez des patients majoritairement traités par des statines, les anti-PCSK9 sont très bien tolérés, les seuls effets indésirables notés comme légèrement supérieurs dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôles sont une réaction cutanée au site d'injection.

Les limites de ces études sont un suivi moyen relativement court (2,2 ans pour l'étude FOURIER et 2,8 ans pour l'étude ODYSSEY), un bénéfice relatif de faible ampleur (15 % de réduction relative du risque dans chaque étude) et une absence de réduction significative du risque de décès CV ou de la mortalité totale. Dans l'étude ODYSSEY, le résultat enregistré est compatible avec une réduction de la mortalité totale (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,98) mais doit être considéré comme pouvant être dû au hasard car il a été évalué dans une analyse hiérarchisée dans laquelle le critère précédemment évalué n'avait pas atteint la significativité.

Si ces résultats ont pu paraître décevants pour certains observateurs, ils sont toutefois concordants avec ce qui pouvait être attendu de tels essais, en sachant que le résultat clinique attendu d'un traitement qui diminue le LDL est proportionnel à la baisse absolue du LDL obtenue et à la durée du traitement. Or, si les anti-PCSK9 diminuent en valeur relative de 50 à 60 % le LDL, les patients inclus dans ces deux ECT avaient un LDL initial en moyenne relativement bas (0,92 g/L en moyenne dans chacune de ces deux études, c'est-à-dire 2,38 mmol/L). Dans l'étude ODYSSEY, le traitement devait par ailleurs être diminué si le LDL devenait inférieur à 0,25 g/L et, de ce fait, les diminutions absolues de LDL obtenues dans ces études sont de 1,40 à 1,45 mmol/L. Compte tenu d'un bénéfice de réduction du LDL qui est proportionnel à la durée de cette réduction, un tel résultat faisait envisager une

réduction relative du risque d'événements CV majeurs de 30 % à 4 ou 5 ans, mais inférieure à 20 % en 2 à 3 ans, ce qui a bien été constaté dans les études citées et la significativité a été atteinte du fait du nombre important de patients inclus (27 564 patients dans FOURIER et 19 924 dans ODYSSEY).

Ainsi, ces deux molécules procurent un bénéfice clinique compatible avec l'hypothèse lipidique et sont bien tolérées. Elles sont même mieux tolérées que les statines et pourraient donc justifier d'une prescription large, mais il existe des freins potentiels à leur prescription : – une durée relativement limitée de leurs essais thérapeutiques pivots même si des études de long terme, mais de moindre puissance et qualité, indiquent une efficacité et une tolérance maintenues avec au moins 5 ans de recul ;

– une utilisation par voie injectable sous-cutanée, bien qu'avec le recul et peut-être du fait d'un conditionnement adapté, l'acceptabilité de l'injection soit bonne tant pour les patients que pour les médecins ;

– et leur prix, actuellement compris entre 400 et 420 € par mois. C'est-à-dire, à titre de mise en perspective, l'équivalent d'un tiers d'une pension de retraite moyenne en France après prélèvements sociaux, celle-ci s'élevant à 1 382 €.

■ La réglementation française

C'est par deux arrêtés parus au *Journal Officiel* (JO) le 10 décembre 2020 qu'ont été précisées les modalités de prescription des anti-PCSK9 en France dans le cadre de la prévention CV secondaire.

Ces deux textes ont des similitudes et quelques différences :

● **Les principales similitudes** sont que ces molécules ne peuvent être prescrites que par des médecins spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne et ce, tant pour l'instauration que pour le

renouvellement du traitement et dans le cadre d'une demande d'entente préalable (DAP). La prescription est valable pour un an (avec formulaires de renouvellement) et une nouvelle DAP doit être faite à l'issue de chaque année de prescription et toujours par le spécialiste autorisé.

Pour remplir cette DAP, le médecin doit avoir une connexion personnelle avec le site de l'Assurance Maladie (Ameli Pro) et il peut soit remplir un formulaire en ligne au terme duquel la prescription sera autorisée (feu vert), refusée (feu rouge) ou soumise à l'avis d'un médecin conseil, soit demander sur ce même site des formulaires papier à remplir et adresser au médecin conseil pour avis, l'absence de réponse dans les 15 jours valant approbation. Le patient doit garder un formulaire pour justifier de la DAP et permettre les renouvellements.

La prescription suit une démarche par étape fournie dans un logigramme contenu dans les arrêtés publiés au JO et appelé logigramme décisionnel DAP. Les principales étapes de ce logigramme sont que la prescription de chaque molécule : – doit être conforme à l'indication validée et qui correspond aux critères d'inclusion des ECT pivots. Pour l'évolocumab, il s'agit d'une stabilité clinique en prévention CV secondaire, qu'elle soit due à une maladie coronaire, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique. La population cible a été estimée à 262 000 patients en France selon l'avis de la Commission de la Transparence (CT) du 5 septembre 2018. Pour l'alirocumab, il s'agit d'un syndrome coronaire aigu (SCA) qualifié de récent. La population cible a été estimée à 52 530 patients en France selon l'avis de la CT du 17 juillet 2019. Le terme "récent" figure dans l'indication de l'alirocumab et l'on comprend, à la lecture du paragraphe relatif à la population cible de l'avis de la CT, qu'il s'agit d'un SCA de moins d'un an. Cela veut dire que l'instauration d'une prescription d'alirocumab ne peut être faite que dans l'année qui suit un SCA mais pas au-delà, toutefois, si cette

condition a été respectée, la prescription peut être renouvelée sans limite au-delà de cette première année ;

– ne peut être envisagée que si le LDL n'est pas à la cible qui est fixée à moins de 0,70 g/L dans les indications des deux molécules. Pour mémoire, dans les recommandations de 2019 de la Société européenne de cardiologie, la cible de LDL est de moins de 0,55 g/L en prévention CV secondaire et même de moins de 0,40 g/L en cas de survenue de deux événements athérothrombotiques (pas nécessairement dans le même système vasculaire en matière d'organe cible) en moins de 2 ans ;

– ne peut être envisagée que si le patient reçoit déjà une statine à la dose maximale tolérée et de l'ézétimibe en sus. On comprend que la prescription peut être faite uniquement s'il y a une statine, mais peu importe la statine et peu importe sa dose dès lors qu'il est admis qu'il s'agit de la dose maximale tolérée, il peut donc tout aussi bien s'agir de 80 mg d'atorvastatine ou de 20 mg de rosuvastatine que de 20 mg de fluvastatine ou 10 mg de pravastatine pour prendre les extrêmes ;

– et pour l'alirocumab, que si le patient ne relève pas d'une LDL aphasée. Cette condition n'est pas requise pour l'évolocumab.

● **Les principales différences** entre les molécules sont donc :

– l'intitulé de leur indication : post-SCA pour l'alirocumab, prévention CV secondaire stable pour l'évolocumab ;

– la non-possibilité de prescription de l'alirocumab chez un patient relevant d'une LDL aphasée ;

– et les doses utilisables pour ces deux molécules. Pour l'évolocumab, il s'agit d'une dose fixe tous les 15 jours de 140 mg et pour l'alirocumab, il y a deux doses possibles, 75 ou 150 mg tous les 15 jours avec même une possibilité d'une dose de 2 fois 150 mg, une fois par mois. Une dose de 300 mg mensuelle pourrait potentiellement être disponible pour cette molécule courant 2021. Ainsi, si un patient a un LDL à 0,80 g/L sous statine à dose maximale tolérée et ézétimibe, la prescription

d'évolocumab abaissera le LDL autour de 0,30 à 0,40 g/L et le traitement sera à maintenir même si le LDL est inférieur à 0,30 g/L. Dans le cas de l'alirocumab, le médecin qui ne serait pas persuadé du rapport bénéfice/risque d'un abaissement du LDL en dessous de 0,30 g/L pourra alors diminuer la dose de la molécule, la faisant passer de 150 à 75 mg tous les 15 jours. S'il a débuté le traitement par de l'évolocumab, il ne pourrait passer à l'alirocumab que dans le cadre du respect de son indication validée.

Dans les versions originales du logigramme décisionnel DAP, deux étapes de restriction de la prescription pouvaient être particulièrement discutées. La première était que la prescription d'un anti-PCSK9 en prévention CV secondaire n'était pas autorisée chez les patients de plus de 75 ans, mais ce critère paraissant surprenant n'existait plus dans le logigramme inclus dans les arrêtés parus au JO du 10 décembre 2020. Cela est heureux notamment au moment où deux articles du *Lancet* de novembre 2020 (**voir encadrés 1 et 2**) démontrent que le LDL reste un marqueur du risque CV dans le grand âge et que l'abaissement du LDL dans le grand âge est cliniquement bénéfique quelle que soit la classe thérapeutique utilisée. L'autre point discutable, et qui persiste, est la non-possibilité de prescription d'un anti-PCSK9 en prévention CV secondaire chez les patients ne recevant pas de statine comme l'indique la case du logigramme constituant une étape de la prescription qui fait que le traitement n'est pas remboursé en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines. À noter que cette restriction est aussi valable pour les indications autorisées des anti-PCSK9 en dehors du cadre de la prévention CV secondaire.

Le problème de l'intolérance aux statines

Le fait que, chez un patient en prévention CV secondaire, un anti-PCSK9 ne puisse pas être prescrit si ce patient ne reçoit pas

déjà une statine, notamment parce qu'il y est intolérant ou en a une contre-indication, paraît surprenant car cela conduit à le priver d'un bénéfice clinique lié à la diminution du LDL, telle que celle-ci est démontrée par plusieurs études, méta-analyses et méta-régressions et ce, alors que ce patient est à risque CV élevé.

Cette restriction est justifiée dans les avis des CT qui stipulent : *“La CT souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA (évolocumab) et pour PRALUENT (alirocumab). Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées... les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée. La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA et PRALUENT lors de ses prochaines évaluations.”* Cette restriction est donc liée à une crainte de mésusage. À ce chapitre, il semble donc utile de proposer une mise en perspective de 5 éléments de ce contexte et ainsi :

– le premier est qu'une analyse sommaire des études pivots faites avec des anti-PCSK9 peut conduire à penser qu'elles ont été conduites uniquement chez des patients recevant tous des statines, et que donc l'effet clinique d'un anti-PCSK9 ne serait pas connu chez les patients ne recevant pas de statine ;

– le deuxième découle du premier : est-on certain que, chez les patients ne prenant pas de statine, un bénéfice clinique puisse aussi être observé avec un anti-PCSK9 ?

– le troisième est la difficulté à définir ce qu'est l'intolérance aux statines ;

– le quatrième découle du précédent : en l'absence de définition établie et consensuelle de l'intolérance aux statines, il pourrait être possible d'observer un mésusage conduisant à une prescription trop précoce des anti-PCSK9, voire en monothérapie alors que ce traitement est cher et moins validé que les statines ;

Billet du mois

Encadré 1 : Relation entre LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire chez les sujets âgés.

Une première étude permet de disposer des données actualisées sur le risque associé à une élévation du LDL en fonction de l'âge. Cette étude de cohorte a inclus 91 131 patients âgés de 20 à 100 ans, suivis en moyenne 7,7 ans, en période actuelle (fin du suivi en décembre 2018). Durant ce suivi, 1 515 patients ont eu un premier infarctus du myocarde (IDM) et 3 389 ont eu un diagnostic de maladie athérombotique.

Cette étude démontre (**fig. 1**) que, pour toute différence absolue de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL, l'augmentation relative du risque d'IDM est la plus forte chez les personnes âgées de 20 à 49 ans (augmentation relative du risque d'IDM en valeur ajustée de 68 %) et qu'au-delà de cet âge, toute augmentation d'une mmol/L du LDL est associée à une augmentation relative du risque d'IDM de 25 à 30 %, indépendamment de la classe d'âge (stratifiée par décennie), et ce jusqu'à la décennie 80-100 ans.

Plus encore, cette étude rend compte que l'incidence de l'IDM est plus élevée au-delà de 70 ans qu'en deçà, atteignant 5,2 pour 1 000 patients-années entre 70 et 79 ans et 8,5 pour 1 000 patients-années entre 80 et 100 ans, mais 0,8 pour 1 000 patients-années entre 20 et 40 ans. Cela permet de faire un calcul simple : un abaissement moyen du LDL au-delà de 70 ans doit permettre d'éviter un IDM ou un événement athérombotique tous les 5 patients traités.

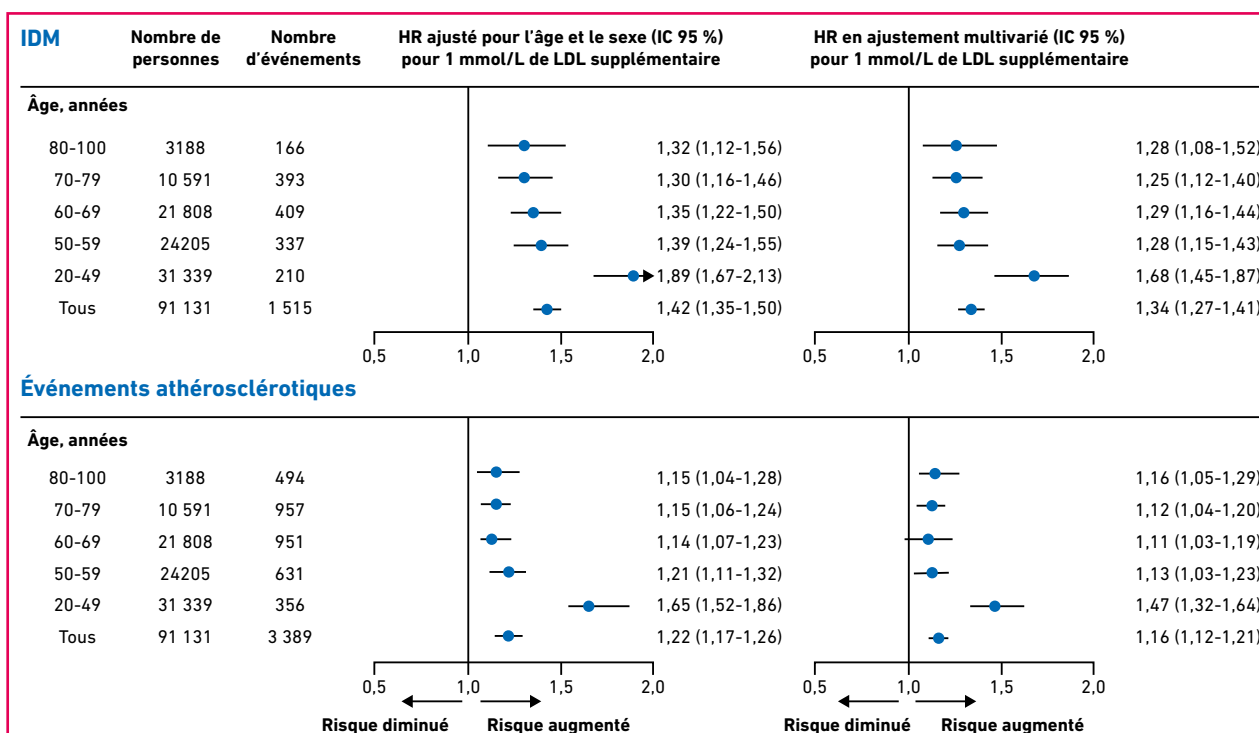


Fig. 1 : Augmentation relative du risque d'IDM ou d'événement athérosclérotique pour toute élévation de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL-cholestérol.

– le cinquième est : est-ce qu'un méso-sage a été constaté dans les pays où les anti-PCSK9 sont accessibles de longue date à la prescription ? Les données fournies pour cette partie proviennent de Jean Ferrières (CHU de Toulouse), avec lequel nous avons mené une réflexion sur ce point et que je remercie de m'autoriser à partager ces données.

Ces cinq facteurs sont-ils fondés au point de justifier une telle restriction ?

>>> Les études pivots faites avec des anti-PCSK9 ont-elles été conduites chez des patients recevant tous des statines ? Oui, pour l'étude FOURIER, non, pour l'étude ODYSSEY Outcomes

- Dans l'étude FOURIER ayant évalué l'évolocumab, parmi les critères d'inclusion figuraient : les patients ayant un LDL au moins égal à 0,70 g/L sous un traitement hypolipémiant optimisé défini par, de préférence, une statine à

forte dose, sinon par au moins 20 mg par jour d'atorvastatine ou son équivalent avec ou sans ézétimibe. Chez ces patients, en moyenne et à l'inclusion, une statine à forte dose était prescrite chez 69,3 %, une statine à dose intermédiaire chez 30,5 % et de l'ézétimibe chez 5,2 %.

- Dans l'étude ODYSSEY Outcomes ayant évalué l'alirocumab contre placebo, parmi les critères d'inclusion

Encadré 2 : Bénéfice de la diminution du LDL chez les sujets âgés.

La deuxième publication est une méta-analyse qui démontre qu'il y a un bénéfice clinique à diminuer le LDL chez les patients âgés de plus de 75 ans.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'effet clinique de la diminution du LDL à l'époque actuelle, chez les patients âgés d'au moins 75 ans. Les essais inclus dans ce travail devaient avoir duré au moins 2 ans, avoir été publiés après mars 2015 et comporter des données analysables chez les patients âgés d'au moins 75 ans à l'inclusion. Ces patients ne devaient pas avoir d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale traitée par dialyse.

Ce travail a pris en compte les données de 29 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 21 492 patients âgés d'au moins 75 ans, parmi lesquels 11 750 (54,7 %)

avaient été inclus dans des essais ayant évalué une statine, 6 209 (28,9 %) avaient été inclus dans des essais ayant évalué l'ezetimibe et 3 533 (16,4 %) avaient été inclus dans des essais ayant évalué des anti-PCSK9. Le suivi médian a été compris entre 2,2 et 6,0 ans.

Le résultat (**fig. 2**) démontre que pour toute diminution de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL chez des patients âgés d'au moins 75 ans, il y a une réduction relative significative de 26 % des événements CV majeurs (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,61-0,89) :

- sans différence significative par rapport à ce qui est observé dans ces essais chez les sujets âgés de moins de 75 ans (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,78-0,92 ; p pour l'interaction : 0,37) ;
- sans différence significative, que le traitement évalué ait été une statine (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,73-0,91) ou non (RR : 0,67 ; IC 95 % : 0,47-0,95 ; p pour l'interaction : 0,64).

Chez les patients de plus de 75 ans, la diminution du risque a été significative pour chaque événement CV majeur considéré séparément :

- décès CV : réduction relative du risque de 15 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,98) ;
- IDM : réduction relative du risque de 20 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,71-0,90) ;
- AVC : réduction relative du risque de 27 % (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,61-0,87) ;
- revascularisation coronaire : réduction relative du risque de 20 % (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,66-0,96).

Cette méta-analyse démontre que le bénéfice clinique de l'abaissement du LDL est indépendant de l'âge et notamment, s'exprime significativement au-delà de 75 ans, et qu'il est indépendant de la classe thérapeutique utilisée parmi les statines, l'ezetimibe ou les anti-PCSK9. Ce résultat est concordant avec la somme des données scientifiques disponibles sur le sujet.

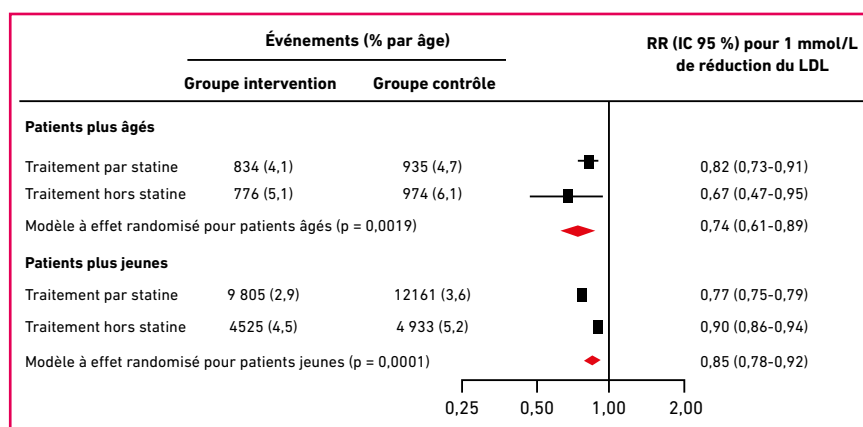


Fig. 2 : Réduction annuelle du risque d'événement CV majeurs pour toute réduction de 1 mmol/L de LDL chez les patients d'au moins 75 ans et chez ceux de moins de 75 ans, selon que le traitement utilisé est une statine ou n'est pas une statine.

figuraient : avoir un LDL au moins égal à 0,70 g/L, mesuré après un minimum de 2 mois sous traitement stable par atorvastatine à la dose de 40 à 80 mg par jour, rosuvastatine à la dose de 20 à 40 mg par jour, ou à la dose maximale tolérée de statine, et éventuellement sans statine dans le cas d'effets indésirables majeurs documentés. Chez ces patients, en moyenne et à l'inclusion, 88,8 % des patients recevaient une statine à forte dose, 8,5 % recevaient une statine à dose intermédiaire ou faible, 2,9 % recevaient de l'ezetimibe. Surtout, 2,5 % des patients ne recevaient pas de statine ce qui, compte tenu de la taille importante

de la population incluse, représentait 460 patients.

>>> Est-on certain que, chez les patients ne prenant pas de statine, un bénéfice clinique puisse aussi être observé avec les anti-PCSK9 ?

Seule l'étude ODYSSEY Outcomes permet de répondre à la question puisqu'elle seule incluait des patients ne recevant pas de statine (460 patients). L'analyse en sous-groupe, selon que les patients ont reçu une forte dose de statine, une dose intermédiaire de statine ou pas de statine, est fournie dans l'appendice de

la publication de l'étude ODYSSEY de novembre 2018.

Comme le montre la **figure 3**, la valeur de p pour l'interaction dans ces trois sous-groupes est de 0,14, ce qui veut dire que l'effet de l'alirocumab n'est pas hétérogène, que les patients reçoivent une forte dose de statine, une dose intermédiaire de statine ou pas de statine. Il est même significatif chez les patients ne recevant pas de statine.

La **figure 3** apporte par ailleurs un enseignement important : le risque cardiovasculaire des patients n'ayant pas

Billet du mois

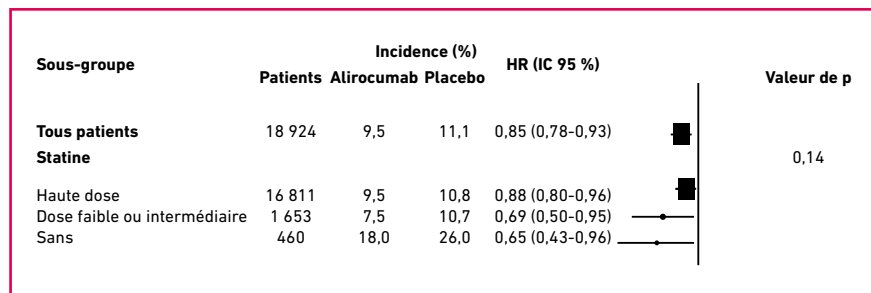


Fig. 3 : Étude ODYSSEY Outcomes : étude en sous-groupe selon le traitement par statine reçu : forte dose, dose intermédiaire, pas de statine.

reçu de statine, pour intolérance selon le protocole, est 2,5 fois plus élevé que celui des patients ayant reçu une statine. Ainsi, si on établit le bénéfice relatif moyen du traitement à 15 % (HR: 0,85), il faut traiter 100 patients pendant 2,8 ans pour éviter un événement CV majeur du critère primaire (différence absolue du risque dans ce sous-groupe : 1 point) chez les patients recevant une statine quelle que soit la dose, mais il ne faut traiter que 25,6 patients ne recevant pas de statine pendant 2,8 ans pour éviter un événement CV majeur du critère primaire (différence absolue du risque dans ce sous-groupe : 3,9 points).

De ce fait, ne pas pouvoir prescrire d'anti-PCSK9 en cas d'intolérance aux statines peut apparaître à la fois comme une perte de chance et un non-sens médico-économique.

>>> Difficulté à définir ce qu'est l'intolérance aux statines

Un des problèmes posés est que l'intolérance aux statines est souvent associée à un net effet nocebo, ce qui est un euphémisme pour dire qu'elle est souvent due à un effet nocebo potentiellement consécutif aux campagnes de dénigrement médiatique dont a fait l'objet cette classe thérapeutique. De ce fait, comment être certain qu'il y a bien intolérance aux statines et non un problème psychologique ? Est-on prêt à proposer un traitement à une personne dont le LDL pourrait être à la cible en prenant un traitement 20 fois moins

cher, c'est-à-dire une statine plutôt qu'un anti-PCSK9 ?

L'autre problème posé est qu'il y a plusieurs définitions possibles de l'intolérance aux statines et une définition simple et consensuelle paraît difficile à établir pour plusieurs raisons : effet nocebo notable et démontré, sensibilité interindividuelle très différente aux symptômes, effets indésirables divers (musculaires, digestifs, cliniques, biologiques...) et seuils biologiques les définissant divers, parfois différents entre les recommandations et les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Une définition simple, et parfois adoptée dans les essais cliniques, pourrait toutefois être la suivante : impossibilité de maintenir le traitement par statine du fait d'effets indésirables persistants et récidivants après trois tentatives loyales, dont une comprenant une statine faiblement dosée comme, par exemple, la fluvastatine à 20 mg par jour ou la pravastatine à 10 mg par jour.

>>> En l'absence de définition établie et consensuelle, il pourrait être possible d'observer une dérive des prescriptions des anti-PCSK9, qui pourraient être trop précoces alors que ce traitement est cher et moins bien validé que les statines

On ne peut nier qu'une telle dérive soit possible, mais :

– il revient aux médecins conseils des CPAM et aux services de gestion des risques des CPAM de veiller à contrôler

ce type de dérive. Pour cela il faut disposer, adopter et proposer une définition consensuelle et simple de l'intolérance aux statines ;

– s'en tenir à une telle restriction pourrait exposer à une prescription de statine "fictive" en parallèle au traitement par anti-PCSK9, c'est-à-dire la prescription d'une statine que le patient pourrait retirer en pharmacie (la statine étant remboursée) mais sans la consommer, éventuellement incité dans cette attitude par son médecin. Ainsi, il y aurait une trace administrative de la prescription d'une statine et un retrait du traitement (sans sa consommation), ce qui permettrait la prescription de l'anti-PCSK9 et augmenterait inutilement le coût de la prescription de l'anti-PCSK9.

>>> Y a-t-il un mésusage des anti-PCSK9 dans les pays où ces molécules sont disponibles ?

Dans tous les pays où la commercialisation des anti-PCSK9 est plus ancienne qu'en France, leur prescription est encadrée, faisant qu'elle est réservée aux patients les plus à risque comme dans l'indication remboursée par l'Assurance Maladie en France. Plusieurs études ont été publiées, rapportant l'utilisation des anti-PCSK9 dans la "vraie vie" et sur de grands échantillons de sujets. Dans ces séries, la part des patients qui n'ont pas de statine, alors qu'ils ont un remboursement d'anti-PCSK9, est importante : en Grèce, 25 % des patients sous anti-PCSK9 n'ont pas de statine, en Allemagne, dans 3 séries différentes d'équipes expérimentées, ces taux sont de 45 à 60 % des patients et aux États-Unis, ils sont de 39 % à 72 % des patients.

Deux interprétations peuvent être faites de ces taux : un besoin médical important ou un mésusage. Or, dans ces pays dans lesquels la commercialisation et le remboursement des anti-PCSK9 sont nettement antérieurs à ceux de la France, les dossiers médicaux sont soumis à une expertise médicale, ce qui garantit la jus-

tification médicale d'une prescription d'anti-PCSK9 sans statine.

■ En synthèse

En France, depuis décembre 2020, la prescription des anti-PCSK9 est prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre de la prévention CV secondaire. Cette possibilité est bienvenue car ces traitements sont efficaces à diminuer le risque d'événements CV majeurs à proportion de la baisse du LDL qu'ils procurent et ils sont très bien tolérés.

Cette prescription doit suivre un protocole codifié dans lequel le méde-

cin généraliste n'a pas autorisation à prescription ou à renouvellement, la prescription étant dévolue à certains spécialistes. Elle ne peut être faite que par une démarche médico-administrative dont différents points peuvent prêter à critique. Pour la partie administrative, il s'agit notamment du temps consommé et de l'accessibilité aux formulaires de prescription, qu'ils soient électroniques ou papier, ce qui peut constituer un frein à la prescription et va en tout cas conduire à modifier les pratiques. Sur le plan médical, il s'agit surtout du fait que la prescription d'anti-PCSK9 n'est pas autorisée aux patients intolérants ou ayant une contre-indication aux statines. Enfin, nul doute que pour un traitement

prescrit à long terme, sinon définitivement une fois débuté, le prix d'un peu plus de 400 € par mois peut constituer un sujet de réflexion tout à la fois sociétal et médico-économique.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an: 50 € ☐ 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an: 80 € ☐ 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimp[®]prel

1^{re} association fixe*

Fumarate de

BISOPROLOL PÉRINDOPRIL

arginine



5 5



5 10



10 5



10 10

1 prise par
jour

COSIMPREL[®] 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL[®] 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiénodietétiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



Pour une information complète sur COSIMPREL[®] consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit **sur la base de données publique du médicament**, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg.



■ Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Éditorial

La diabétologie est en effervescence et cela atteint... les cardiologues



P. VALENSI

Unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Hôpital Jean Verdier, CINFO, CRNH-IdF, Université Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, BONDY.

Les outils thérapeutiques et de monitoring glycémique sont en plein essor en diabétologie. La panoplie thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est enrichie récemment de nouveaux traitements anti-hyperglycémiques (NTAH) : les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA) disponibles depuis quelques années et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) dont l'un des représentants est disponible depuis quelques mois en France. Ces deux familles améliorent le contrôle glycémique, qui est essentiel pour la prévention des complications microangiopathiques, sans exposer en elles-mêmes aux hypoglycémies, ce qui est précieux en particulier chez les patients fragiles ou ayant une maladie cardiovasculaire (CV) avancée. Mais elles font aussi perdre du poids et abaissent un peu la pression artérielle. Elles offrent dans l'ensemble un bon profil de sécurité et exposent à peu d'effets indésirables. Elles sont ainsi particulièrement utiles en seconde ligne, après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine. En outre, plusieurs des médicaments de ces classes ont démontré un bénéfice dans la réduction des événements CV, ce qui amène à les positionner dans la prévention CV. Avec **Pierre Attali**, nous avons synthétisé dans ce dossier les principaux résultats issus de ces grands essais de sécurité CV (CVOTs).

Ces données majeures sur le bénéfice CV ont accéléré l'actualisation des recommandations des sociétés savantes, la Société francophone du diabète (SFD) [1] et, au plan international notamment, l'American Diabetes Association (ADA) avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) [2] et l'European Society of Cardiology (ESC) en collaboration avec l'EASD [3]. Ces sociétés ont bien pris acte du bénéfice apporté par les NTAH en prévention CV, et en plus pour les iSGLT2 dans la prévention du déclin de la fonction rénale, et positionnent ces classes avec une certaine similarité. Les NTAH trouvent ainsi une place de choix selon le niveau de risque CV ou rénal, et selon la présence ou l'absence d'une maladie CV.

■ Importance de l'évaluation du risque CV chez tout patient diabétique

Le risque d'événements CV (RCV) des patients diabétiques a nettement baissé au cours des 20 dernières années grâce au meilleur contrôle des facteurs de risque s'appuyant sur une approche multifactorielle qui est maintenant largement préconisée à la suite de l'étude danoise Steno-2. La prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) a beaucoup baissé également, passant d'environ 30 % dans nos études

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

menées dans les années 1990 à environ 10 % actuellement, mais sa présence est toujours associée à un plus mauvais pronostic.

Le risque résiduel d'événements CV demeure toutefois supérieur chez les diabétiques comparativement à la population non diabétique. Le contrôle plus étroit des facteurs de risque incluant, en particulier pour les lipides, un taux de LDL-cholestérol plus bas et un taux adéquat de cholestérol non-HDL (en objectif secondaire une fois le taux de LDL-cholestérol à l'objectif visé), et maintenant l'utilisation des NTAH devrait contribuer à réduire ce risque résiduel. La prise en charge de la maladie coronaire silencieuse pourrait aussi y contribuer, mais cela reste à démontrer formellement.

Déterminer le niveau de RCV d'un patient doit donc servir à identifier les patients justifiant la recherche de la maladie coronaire silencieuse ou d'autres atteintes artérielles, et à définir les objectifs thérapeutiques à atteindre et les moyens pour y parvenir. C'est selon ce fil directeur qu'ont été conçus les recommandations ESC/EASD 2019 [3] et le "*Position paper*" SFD-SFC sur l'évaluation du risque coronaire et le dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques [4].

Le statut CV (avec ou sans maladie CV établie) et la stratification du risque CV sont encore plus importants qu'auparavant dans la mesure où ils vont amener à définir la place et le choix des NTAH. Trois grades de risque sont ainsi retenus : modéré, élevé ou très élevé, en s'appuyant sur des critères cliniques ou biologiques courants (type et ancienneté du diabète, existence d'autres facteurs de risque) et sur les atteintes d'organes cibles (dont néphropathie, index de pression systolique chevilles-bras [IPS], score de calcifications coronaires [CAC]...) qui prédisent effectivement la survenue d'événements CV majeurs.

Trop d'explorations CV, écho-Doppler artériels et recherche d'IMS, sont pratiqués avec une efficacité qui n'est pas établie. Rationnaliser ces examens est fondamental. Dans ce dossier, **Marc Sirol** résume l'intérêt du CAC score en termes d'évaluation du risque coronaire et de première étape dans la recherche de la maladie coronaire silencieuse. Et **Victor Aboyans** synthétise quand et comment mener le bilan vasculaire chez le patient diabétique asymptomatique. Les marqueurs de risque CV comme la présence de plaques d'athérome, l'IPS et le CAC score interviennent comme des modificateurs du RCV et permettent d'affiner son évaluation. Ils peuvent ainsi faire passer un patient du risque élevé à très élevé, justifiant alors de pratiquer d'autres explorations et d'atteindre des objectifs thérapeutiques plus exigeants.

L'évaluation du RCV est fondamentale pour comprendre les résultats des CVOTs [5] qui ont inclus des cohortes constituées surtout de patients en prévention secondaire, mais aussi de patients en prévention primaire porteurs de plusieurs facteurs de risque et/ou d'atteintes d'organes cibles (AOC). Ces patients avec AOC ne sont plus strictement en prévention primaire, mais proches de la prévention secondaire, en primo-secondaire pourrait-on dire. Les patients avec athérosclérose sans manifestation clinique sont en règle inclus dans les CVOTs dans les cohortes de "maladie CV établie". Le bénéfice démontré des NTAH a été analysé sur les populations totales incluses et en sous-groupes (analyses prévues à l'avance) chez les patients avec ou sans maladie CV clinique ou infraclinique. Le bénéfice concerne essentiellement les patients avec maladie CV, amenant à positionner ces médicaments dans la prévention CV avant tout chez ces patients.

Il faut toutefois noter que cette stratification du risque (ESC/EASD ou SFD/SFC) concerne essentiellement le risque d'événements ischémiques. Or, l'insuffisance cardiaque (IC) est une compli-

cation émergente du diabète [6] et les iSGLT2 réduisent clairement les hospitalisations pour IC, même chez des patients sans antécédent d'IC et sans maladie athérosclérotique.

Plus spécifiquement, un GLP1-RA ayant démontré son bénéfice a une place privilégiée en présence d'une maladie athérosclérotique pour réduire l'incidence d'événements ischémiques. Un iSGLT2 a une place privilégiée pour prévenir l'IC ou son aggravation et pour retarder le déclin de la fonction rénale. Un traitement par un iSGLT2 peut être envisagé pour prévenir l'IC dès le grade du risque CV élevé.

Un nouveau paradigme thérapeutique dans le diabète de type 2

Le choix des traitements dérivé du risque ainsi stratifié prend en compte les résultats éblouissants obtenus avec les NTAH, incluant une réduction de la mortalité CV. Le niveau de risque CV introduit donc un nouveau paradigme thérapeutique dans le diabète de type 2. Lorsque ces médicaments sont indiqués pour la prévention CV et/ou rénale, tout particulièrement s'il existe des atteintes CV même asymptomatiques, leur prescription est conseillée indépendamment du taux d'HbA1c et de l'objectif d'HbA1c à atteindre, et pourrait même se situer en première intention, avant la metformine, si le diabète vient d'être découvert ou redécouvert en présence d'une complication CV comme le proposent les recommandations ESC/EASD [3].

Cette attitude suscite encore un certain inconfort car adhérer à cette nouvelle stratégie implique des modifications de nos pratiques. Notamment lorsqu'il s'agit, chez certains patients, d'instituer un médicament dans un but de prévention CV alors que ce médicament a été développé pour contrôler la glycémie et que le taux d'HbA1c est satisfaisant sous le traitement en cours.

Nécessité d'une collaboration plus étroite entre spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients diabétiques

Si ces NTAH ont atteint le Graal des médicaments de prévention CV, et cela pour la première fois en diabétologie, ils génèrent également une effervescence parmi les cardiologues. Certains sont même tentés d'initier ces traitements chez leurs patients diabétiques de type 2 et, lorsque cela sera possible, auront même la main qui brûle de prescrire un iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque chez un non-diabétique.

Si un des NTAH lui paraît approprié chez un patient diabétique, il est profitable que le cardiologue le suggère au diabétologue ou au MG, en sachant que la prescription requiert souvent certains ajustements thérapeutiques, en particulier chez des patients fragiles, ayant un diabète évoluant depuis de nombreuses années et sous plurithérapie.

La collaboration étroite entre cardiologues et diabétologues est plus que

jamais justifiée [7]. Elle concourt à une meilleure évaluation du risque CV, à une connaissance partagée du statut CV du patient, à une définition consensuelle des objectifs thérapeutiques et au choix des classes thérapeutiques, sur un mode individualisé pour chaque patient. En ce sens, un cursus en cardio-diabétologie pourrait bénéficier aux praticiens en formation.

Enfin, il est clair que les décisions doivent être partagées avec le médecin généraliste et que le patient doit être informé de la démarche et qu'il y adhère.

J'espère que vous prendrez plaisir à lire ce dossier et qu'il vous sera utile.

BIBLIOGRAPHIE

1. DARMON P, BAUDUCEAU B, BORDIER L *et al.*; Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Med Mal Metab*, 2019; 13:711-732.
2. BUSE JB, WEXLER DJ, TSAPAS A *et al.* 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2020;43:487-493.
3. COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
4. VALENSI P, HENRY P, BOCCARA F *et al.* Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Arch Cardiovasc Dis et Diabetes Metab*, 2020, sous presse.
5. VALENSI P, PRÉVOST G. CVOTs: What did the endocrinologist learn? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;159:107947.
6. VALENSI P, MEUNE C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*, 2019;44:210-217.
7. VALENSI P, PICARD S, PATHAK A. Type 2 diabetes: Why should diabetologists and cardiologists work more closely together? *Diabetes Metab*, 2019;45: 501-504.

■ Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Où en est-on des essais de sécurité cardiovasculaire des traitements anti-hyperglycémiant ?

RÉSUMÉ : Suite à des interrogations sur un éventuel risque CV de certains médicaments anti-hyperglycémiant, la FDA et l'EMA ont exigé la réalisation d'au moins une étude d'innocuité CV pour tout nouveau traitement anti-hyperglycémiant mis sur le marché. Plusieurs études ont montré un effet neutre sur le risque CV. Il s'agit des études menées avec trois inhibiteurs des DPP4, de deux études menées avec des analogues du GLP1 et de deux études menées avec des analogues de longue durée de l'insuline, ORIGIN (insuline glargine) et DEVOTE (insuline degludec).

Certaines ont même mis en évidence une baisse des événements CV, elles concernent des analogues du GLP1 et trois études avec des gliflozines, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine), CANVAS (canagliflozine) et DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine), avec même une réduction de la mortalité CV dans LEADER et dans EMPA-REG OUTCOME.

Enfin, deux études avec un SGLT2i ont démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité CV des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec des résultats chez les patients diabétiques similaires à ceux des patients non diabétiques.



P. ATTALI¹, P. VALENSI²

¹ Pôle Cardiovasculaire médico-chirurgical, Nouvel hôpital civil, Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.

² Unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Hôpital Jean Verdier, CINFO, CRNH-IdF, Université Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, BONDY.

■ Comment tout a commencé ?

Le risque de maladie CV est nettement plus élevé chez les patients atteints de diabète que chez les non-diabétiques. Les maladies CV sont en cause dans 60 % des décès des patients diabétiques et elles sont deux fois plus fréquentes chez les patients diabétiques que chez les personnes non diabétiques. En particulier, le taux d'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes atteintes de diabète est beaucoup plus élevé que dans la population générale, 5 fois plus chez les femmes et 2,4 fois plus chez les hommes [1].

Si les complications du diabète de type 2 liées à l'atteinte microvasculaire sont indiscutablement réduites par l'amé-

lioration du contrôle glycémique, le contrôle glycémique optimal n'a pas montré aussi clairement un impact favorable dans la réduction des complications CV liées à la macroangiopathie ni dans la prévention de l'insuffisance cardiaque. De plus, à côté des complications CV directement liées au diabète, en relation avec l'hyperglycémie et aussi largement avec les facteurs de risque vasculaire associés, d'autres événements CV ont été attribués au traitement même du diabète, tout au moins à certains médicaments anti-hyperglycémiant.

Déjà, les sulfonylurées, en particulier le glibenclamide, avaient été mises en cause dans l'augmentation du risque CV et les études actuelles ne permettent pas encore d'établir leur innocuité CV. Mais, plus récemment, des résultats controver-

sés ont également émergé des études avec un anti-hyperglycémiant d'une autre classe : la rosiglitazone. Une méta-analyse de 42 études avait en effet montré que la rosiglitazone était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde. Par ailleurs, une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque sous rosiglitazone a été confirmée par une autre étude, RECORD, avec 4 447 patients inclus. Par contre, toujours dans cette étude, l'analyse des données n'avait pas été concluante pour l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (HR 1,13 ; IC 95 % : 0,80-1,59) et plus largement des événements CV majeurs (HR 0,95 ; IC 95 % : 0,78-1,17) [2] avec la rosiglitazone. De même, dans une autre étude, ADOPT, avec la metformine comme comparateur, les événements CV n'étaient pas plus élevés sous rosiglitazone.

In fine, la rosiglitazone a tout de même été considérée comme un anti-hyperglycémiant pouvant majorer le risque CV et a été retirée du marché dans de nombreux pays. Cette controverse avec la rosiglitazone a suscité des inquiétudes quant au risque CV induit par les anti-hyperglycémiants. Ce constat a incité les principales agences réglementaires internationales à introduire des changements dans le processus d'approbation des nouveaux anti-hyperglycémiants, en mettant un accent particulier sur la sécurité CV.

Comment ont réagi les instances, FDA et EMA ?

Suite à ces interrogations sur le risque CV possible des anti-hyperglycémiants, en 2008 l'agence américaine FDA (Food and Drug Administration) a exigé que soit désormais réalisée une étude d'innocuité CV d'une durée d'au moins 2 ans pour tout nouveau traitement antidiabétique mis sur le marché.

Environ deux ans après, l'agence européenne EMA (European Medicines

Agency) lui a emboîté le pas et a exigé depuis 2010 une étude d'innocuité pour tout nouveau médicament anti-hyperglycémiant.

En 2012, l'EMA a procédé à une actualisation du processus d'approbation des nouveaux médicaments dans le diabète de type 2. Cette nouvelle directive a préconisé que la totalité des événements CV survenant au cours des essais de phase II et de phase III soit évaluée en aveugle par un comité indépendant. Elle a insisté sur deux aspects importants à prendre en compte concernant la détection des signaux de sécurité : la taille globale de la base de données et la durée de suivi nécessaire pour détecter ce signal d'alerte.

Pour répondre à cette exigence de recherche de sécurité, deux approches étaient envisageables :

- le recours à une méta-analyse des événements spécifiquement dédiée à la sécurité du médicament ;
- ou bien la mise en place d'une étude contrôlée spécifique sur la sécurité portant sur les événements à long terme avec un suivi minimal de 18 à 24 mois.

Dans ces deux modalités d'analyse, devaient être spécifiquement pris en compte les événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde non fatal et AVC) et les hospitalisations pour angor instable, ainsi que les revascularisations ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque [3].

Nous rappellerons d'abord les premières études portant sur la metformine, les anti-hyperglycémiants de la voie des incrétines (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS et ELIXA) et les analogues de longue durée de l'insuline, glargine et degludec. Ensuite, nous aborderons les essais les plus récents portant sur des agonistes du récepteur du GLP-1 (HARMONY, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN 6, PIONEER 6 et REWIND) et les inhibiteurs du SGLT-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58) [4].

Jusqu'à quel point les premiers essais de sécurité ont-ils été rassurants ?

1. La metformine

Dans l'étude prospective UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), qui avait inclus seulement 342 patients obèses avec un suivi de 10 ans, les infarctus du myocarde et les décès de toutes causes étaient réduits de 39 % dans le groupe traité par metformine [5]. À partir des résultats de cette étude, en mettant de côté les réserves liées au nombre de patients inclus, et sur le résultat de données d'une revue systématique portant sur 34 000 patients, la metformine peut être utilisée sans risque d'accroître le risque CV, y compris chez des patients ayant eu une insuffisance cardiaque congestive ou avec une dysfonction du VG avec FEVG réduite ou chez ceux avec une atteinte rénale (sauf si le DFG est inférieur à 30 mL/min), sous réserve d'adapter les doses. Ainsi, la metformine serait sûre sur le plan CV dans le diabète de type 2 et pourrait même réduire la morbi-mortalité CV, ce qui explique qu'avec ses effets métaboliques et sa bonne tolérance en général, elle reste actuellement le traitement recommandé en première ligne dans le diabète de type 2, en particulier en cas d'obésité associée.

2. Les médicaments agissant sur la voie des incrétines

Quatre grandes études ont testé la sécurité CV des médicaments anti-hyperglycémiants agissant sur la voie des incrétines : trois avec les inhibiteurs des DPP-4 ou gliptines, et une avec un analogue du GLP-1 :

- **EXAMINE** [6] : l'alogliptine n'a pas modifié l'incidence des événements CV majeurs ni augmenté le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients avec un diabète de type 2 ayant fait un syndrome coronarien aigu récent.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Médicament	Étude	Durée moyenne de suivi (ans)	Critère principal * HR (IC 95 %)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque HR (IC 95 %)
Lixisénatide	ELIXA	2,1	1,02 (0,89-1,17)**	0,96 (0,75-1,23)
Albiglutide	HARMONY	1,6	0,78 (0,68-0,90)	Non disponible
Exénatide ***	EXSCEL	3,2	0,91 (0,83-1,00)	0,94 (0,78-1,13)
Liraglutide	LEADER	3,8	0,87 (0,78-0,97)	0,87 (0,73-1,05)
Sémaglutide	SUSTAIN-6	2,1	0,74 (0,58-0,95)	1,11 (0,77-1,61)
Sémaglutide	PIONEER 6 (non-infériorité)	1,32	0,79 (0,57-1,11)	0,86 (0,48-1,55)

Tableau 1 : Principaux résultats des études de sécurité CV avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. * Critère principal : MACE 3 (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal). ** MACE 3 élargi, incluant également les hospitalisations pour angor instable. *** En injection hebdomadaire. HR : Hazard ratio.

● **SAVOR-TIMI 53** [7] : la saxagliptine a été neutre sur les événements ischémiques mais a majoré le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

● **TECOS** [8] : la sitagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements CV majeurs et en particulier d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire établie.

● **ELIXA** [9] : le lixisénatide, un analogue du GLP-1 cette fois, a été neutre sur les événements CV chez des patients avec un diabète de type 2 ayant eu un syndrome coronarien aigu récent (*tableau 1*).

3. Les analogues de l'insuline, glargine et degludec

L'étude ORIGIN [10] a comparé la sécurité CV de l'insuline glargine à celle d'une prise en charge standard chez 12 537 participants avec un diabète de type 2 ou un prédiabète et à haut risque CV. L'insuline glargine a eu un effet neutre sur la mortalité d'origine CV. Par extrapolation des résultats de cette étude ORIGIN, il semble possible de considérer que le biosimilaire de l'insuline glargine et la formulation plus concentrée de l'insuline glargine, l'insuline glargine U300, sont également neutres sur le plan CV.

L'étude DEVOTE [11] a montré que, chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires, l'insuline degludec n'était pas inférieure à l'insuline glargine

en ce qui concerne l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs.

En quoi les essais de sécurité les plus récents ont largement dépassé les attentes ?

1. Les analogues du GLP-1 (*tableau 1*)

● L'albiglutide

Selon les données de l'étude HARMONY, l'albiglutide n'a pas été associé à un signal en termes de risque CV : l'incidence des événements CV a même été plus faible chez les patients traités par l'albiglutide que chez ceux du groupe placebo (2,6 % vs 3,4 %) [12].

● L'exénatide

L'étude EXSCEL a montré que l'exénatide à libération prolongée, en injection hebdomadaire, n'a pas augmenté le risque CV chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo lorsqu'il a été ajouté aux soins standard actuels [13].

● Le liraglutide

L'étude LEADER [14] a évalué les effets CV du liraglutide, un agoniste du récepteur du GLP-1, *versus* un placebo. Dans cette étude internationale, 9 340 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir le liraglutide ou un placebo, et ont été suivis sur une durée médiane de 3,8 ans. Le liraglutide a permis une réduction significative de l'oc-

currence du critère principal composite (MACE 3 : décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortels et AVC non mortels) (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,97 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p < 0,01$ pour la supériorité). De plus, il a été associé à une réduction de 15 % des décès toutes causes (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,97 ; $p < 0,02$), de 22 % des décès de cause CV (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,66-0,93 ; $p < 0,007$), et du critère composite élargi, critère principal plus hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,81-0,96 ; $p < 0,005$).

● Le sémaglutide

Le sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire a été testé dans l'étude SUSTAIN-6 chez des diabétiques de type 2 ayant des antécédents CV ou une atteinte rénale au stade 3 au moins ou un âge de 60 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. L'incidence du critère composite (MACE 3) était significativement plus faible sous sémaglutide *versus* placebo (6,6 % vs 8,9 % ; HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,58-0,95 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité) [15].

Le sémaglutide oral a été développé sous forme de comprimé une fois par jour ; une fois le médicament absorbé, les effets du sémaglutide sont pratiquement similaires, quelle que soit la voie d'administration. Dans PIONEER 6, un essai de pré-approbation cardiovasculaire spécifiquement conçu pour exclure un excès de risque cardio-

vasculaire avec le sémaglutide oral chez les patients atteints de diabète de type 2 (n = 3 183), l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs n'était pas inférieure dans le groupe sémaglutide oral comparativement au groupe placebo [16].

● **Le dulaglutide**

Dans l'essai REWIND, 9 901 patients âgés d'au moins 50 ans (femmes, 46,3 %) atteints de diabète de type 2 (HbA1c moyenne de 7,3 %), qui avaient déjà eu un événement cardiovasculaire (31,5 %) ou qui avaient des facteurs de risque cardiovasculaire ont été randomisés (1:1) soit pour une injection sous-cutanée hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg), soit pour un placebo. Après une longue période de suivi (médiane de 5,4 ans), les événements cardiovasculaires étaient réduits sous dulaglutide chez les hommes et les femmes avec ou sans antécédents de maladie cardiovasculaire, et avec une taille d'effet similaire à celle observée dans les autres essais sur les résultats cardiovasculaires des agonistes des récepteurs du GLP-1 [17]. Il faut noter toutefois que dans la cohorte "sans antécédents de maladie cardiovasculaire", étaient inclus notamment des patients ayant des sténoses athéromateuses > 50 % non ou pauci-symptomatiques.

● **Méta-analyse**

Une revue systématique et méta-analyse a inclus sept essais regroupant les données pour le lirisénatide, le liraglutide, le sémaglutide injectable, l'exénatide, l'albiglutide, le dulaglutide et le sémaglutide oral, ce qui en fait la plus grande étude groupée sur l'effet des agonistes des récepteurs du GLP-1 sur les résul-

tats cardiovasculaires et rénaux chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats ont montré que le traitement par les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisait le risque d'événements cardiovasculaires, ainsi que la mortalité toutes causes, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le critère rénal composite du développement de la macroalbuminurie, de taux de filtration glomérulaire estimé (ou augmentation de la créatinine), progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès attribuable à des causes rénales. Le bénéfice sur le MACE était cohérent dans les sous-groupes définis par les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'IMC, l'âge, l'HbA1c à l'inclusion, le débit de filtration glomérulaire estimé à l'inclusion, la durée de l'essai et l'intervalle de dosage du traitement. L'incidence des hypoglycémies sévères, de la pancréatite et du cancer du pancréas ne différait pas significativement entre le traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 et le placebo [18].

Les mécanismes de la réduction des événements cardiovasculaires sous agonistes des récepteurs du GLP-1 sont multiples, impliquant la baisse du poids et la baisse tensionnelle modérée et surtout des effets anti-athérosclérotiques.

Tous les analogues du GLP-1 cités ici sont disponibles en France, à l'exclusion de l'albiglutide et du sémaglutide oral.

2. Les gliflozines (tableau II)

Les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose ou gliflozines offrent pour la première fois une approche thérapeutique anti-hyperglycémiant ciblé

directement au niveau rénal, sans impliquer l'insuline. Parmi les médicaments de cette classe, l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine ont eu l'AMM en France en 2014. Sur cette base, la Commission de la Transparence de l'HAS a rendu un avis favorable au remboursement de ces trois médicaments, et donc à leur mise à disposition des patients. La dapagliflozine (Forxiga, ou dans sa forme combinée à la metformine, Xigduo) est disponible en France depuis le milieu de l'année 2020. Outre leur effet favorable sur l'équilibre glycémique, ces médicaments induisent une perte de poids et aussi une baisse tensionnelle modérée.

● **L'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine**

L'étude EMPA-REG OUTCOME [19] est une étude de sécurité CV qui a testé l'empagliflozine (10 ou 25 mg) chez des patients diabétiques de type 2 ayant une maladie CV connue. Sous empagliflozine, le critère de jugement principal (mortalité CV, infarctus et AVC non fatals) était réduit de 14 %, la mortalité totale de 32 %, la mortalité CV, dont les morts subites, de 38 %, et les hospitalisations pour IC de 35 %.

● **L'étude CANVAS avec la canagliflozine**

Dans le programme CANVAS [20], ont été étudiés les effets du traitement par la canagliflozine sur les événements CV et rénaux. Ce programme a intégré les données de deux essais connexes, CANVAS et CANVAS-R. L'analyse intégrée a porté sur 10 142 participants atteints de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé. Les participants (âge moyen 63,3 ans et antécédents de maladie CV

Médicament	Étude	Durée moyenne de suivi (ans)	Critère principal* HR (IC 95%)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque HR (IC 95 %)
Empagliflozine	EMPA-REG OUTCOME	3,1	0,86 (0,74-0,99)	0,65 (0,50-0,85)
Canagliflozine	CANVAS	2,4	0,86 (0,75-0,97)	0,67 (0,52-0,87)
Dapagliflozine	DECLARE-TIMI 58	4,2 ^a	0,93 (0,84-1,03)	0,73 (0,61-0,88)

Tableau II : Principaux résultats des études de sécurité CV avec les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose. * Critère principal : MACE 3 (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal). ^a médiane. HR : Hazard ratio.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

65,6 %) ont été randomisés pour recevoir la canagliflozine (100 mg avec titration possible jusqu'à 300 mg) ou un placebo avec un suivi moyen de 188 semaines. L'incidence du critère principal de jugement était réduite avec la canagliflozine (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,97 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité ; $p = 0,02$ pour la supériorité). Cependant, il a été déploré un risque accru d'amputations, principalement distales (HR : 1,97 ; IC 95 % de 1,41 à 2,75).

● L'étude DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine

Dans l'étude DECLARE-TIMI 58 [21], ont été randomisés sous dapagliflozine (10 mg) contre un placebo 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec une fonction rénale normale, en prévention primaire ou en prévention secondaire. Après un suivi médian de 4,2 ans, la dapagliflozine a réduit de 17 % la mortalité CV (réduction non statistiquement significative) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 0,83 ; IC : 0,73-0,95 ; $p = 0,005$), sans modification significative du risque de survenue des autres événements CV.

● Une méta-analyse des trois études

Dans une méta-analyse de ces études ayant testé les trois gliflozines [22], la réduction du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de décès CV a été confirmée seulement en prévention secondaire, mais pas en prévention primaire, contrairement à la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui a été confirmée dans les deux situations.

● L'étude VERTIS CV avec l'ertugliflozine

Dans VERTIS CV, un essai en double aveugle contrôlé par placebo, ont été randomisés 8 246 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire athéromateuse en une prise par jour d'ertugliflozine 5 mg, 15 mg ou un placebo. Le résultat concernant le critère

de jugement principal – qui était le délai avant la première survenue de tout élément du critère composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC non fatal – indique que l'ertugliflozine n'était pas inférieure au placebo. Concernant le premier critère secondaire, l'ertugliflozine n'a pas réduit de manière significative la première occurrence hospitalisation pour insuffisance cardiaque/décès CV (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,75-1,03). Cependant, l'ertugliflozine a réduit le risque de survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,90 ; $p = 0,006$) [23].

● En synthèse

Globalement, les données de la méta-analyse des trois études portant sur l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine suggèrent que les gliflozines pourront être envisagées chez les patients atteints de diabète de type 2, essentiellement pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Cela soulève la question de savoir évaluer le risque d'insuffisance cardiaque. En outre, cette classe thérapeutique réduit le risque de progression d'une atteinte rénale.

● Mécanismes impliqués dans la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Il existe une myriade de mécanismes sous-jacents suggérés allant de l'amélioration du contrôle glycémique et de certains paramètres hémodynamiques (baisse tensionnelle et réduction de la rigidité artérielle), et surtout d'une réduction de la volémie (effet thiazide-like), à la modification du métabolisme myocardique, de l'inflammation, de l'activation neurohumorale et de l'homéostasie des ions intracellulaires. Certains auteurs ont passé en revue les effets des gliflozines sur le couplage électromécanique cardiaque en mettant l'accent sur les nouvelles voies médiées par CaMKII et sur le métabolisme cardiaque

du glucose et des corps cétoniques dans le cœur défaillant.

La régulation positive de CaMKII est une caractéristique de l'insuffisance cardiaque avec des conséquences importantes sur l'homéostasie cellulaire et organique. L'inhibition de CaMKII par l'empagliflozine entraîne une réduction des fuites de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique, une augmentation de la teneur en Ca^{2+} et une augmentation transitoire de Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique, expliquant potentiellement la fonction contractile améliorée dans certains modèles animaux [24]. Il est important de noter que les souris transgéniques CaMKII δ développent une insuffisance cardiaque, tandis que l'inhibition génétique de CaMKII ou le *knockout* transgénique CaMKII protègent les souris contre le remodelage cardiaque indésirable et l'insuffisance cardiaque induits par une postcharge accrue ou un infarctus du myocarde, indiquant un rôle causal de CaMKII dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque [25].

Focus sur l'insuffisance cardiaque et les anti-hyperglycémiques (tableau III)

1. Étude DAPA-HF

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant une fraction d'éjection réduite ($n = 4 744$), le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire était plus faible chez ceux ayant reçu la dapagliflozine que chez ceux ayant reçu un placebo, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ; $p < 0,001$), sur une durée médiane de 18,2 mois. De même, les premières aggravations d'insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,83), les décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,69-0,98) et les décès de toutes causes (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97)

Gliflozine Dose journalière	Étude	Nombre de patients	Suivi médian (mois)	Critère primaire (aggravation d'une insuffisance cardiaque ou décès d'origine CV) (HR)	Aggravation d'une insuffisance cardiaque (1 ^{er} épisode ou récurrences) (HR)
Dapagliflozine 10 mg	DAPA-HF [26]	4744	18,2	0,74 (0,65-0,85) p < 0,001	0,70 (0,59-0,83)
Empagliflozine	EMPEROR- Reduced [27]	3730	16	0,75 (0,65-0,86) p < 0,001	0,70 (0,58-0,85) p < 0,001
Dapagliflozine Empagliflozine	Méta-analyse [28]	8474	-	0,74 (0,68-0,82) p < 0,0001	0,74 (0,68-0,82)

Tableau III : Essais cliniques prospectifs avec les gliflozines dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. HR : Hazard ratio.

sont survenus moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Les résultats chez les patients diabétiques étaient similaires à ceux des patients non diabétiques [26].

2. Étude EMPEROR-Reduced

Cet essai a aussi inclus des patients (n = 3 730) insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection réduite et qui recevaient le traitement recommandé pour cette situation. Ceux du groupe empagliflozine ont présenté un risque plus faible de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 16 mois que ceux du groupe placebo (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,65-0,86 ; p < 0,001), indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète. L'effet de l'empagliflozine sur le critère de jugement principal était indépendant de la présence ou de l'absence de diabète. Le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était plus faible dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,58-0,85 ; p < 0,001 [27].

3. Méta-analyse

À partir d'une méta-analyse des deux essais indépendants DAPA-HF (dapagliflozine) et EMPEROR-Reduced (empagliflozine), regroupant 8 474 patients, l'effet estimé du traitement était une réduction de 13 % des décès toutes

causes confondues (HR groupé 0,87 ; IC 95 % : 0,77-0,98 ; p = 0,018) et une réduction de 14 % de la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,76-0,98 ; p = 0,027). L'inhibition du SGLT2 était accompagnée d'une réduction relative de 26 % du risque combiné de décès d'origine cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,74 ; 0,68-0,82 ; p < 0,0001), et d'une diminution de 25 % du critère composite des hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque ou des décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,75 ; 0,68-0,84 ; p < 0,0001). Le risque du critère composite rénal était également réduit (HR : 0,62 ; 0,43-0,90 ; p = 0,013) [28].

Les effets du traitement ont montré des avantages cohérents pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la présence d'un diabète, du traitement avec un ARNI et du DFG estimé de base.

Enfin, les effets indésirables les plus fréquents des gliflozines doivent être rappelés, à savoir une infection des voies génitales non compliquée, surtout chez les femmes, mais aussi un risque accru d'acidocétose, d'accidents hypovolémiques et d'amputation des membres inférieurs rapporté dans certaines études. Ces derniers risques, numériquement très faibles, doivent toutefois conduire à respecter les précautions d'emploi.

4. Extension toute récente d'AMM pour la dapagliflozine dans l'IC à FEVG réduite

Le 15 octobre 2020, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté un avis positif recommandant une modification des termes de l'AMM du médicament Forxiga avec une nouvelle indication : Forxiga est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec une fraction d'éjection réduite. Avant de le prescrire dans cette indication, l'avis de la Commission de la Transparence de l'HAS, puis celui du CEPS, organisme interministériel, sont attendus.

Comment les effets des anti-hyperglycémiques sur les événements CV ont impacté la position des sociétés savantes américaine et européenne ?

L'ADA et l'EASD ont publié en 2018 [29] une prise de position sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 en mettant l'accent sur l'importance d'une stratégie centrée sur le patient, c'est-à-dire en incitant le médecin à adapter aux caractéristiques du patient, dont ses comorbidités, les orientations de soin qui reposent sur les essais thérapeutiques disponibles. Ainsi, lors du choix d'un médicament

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

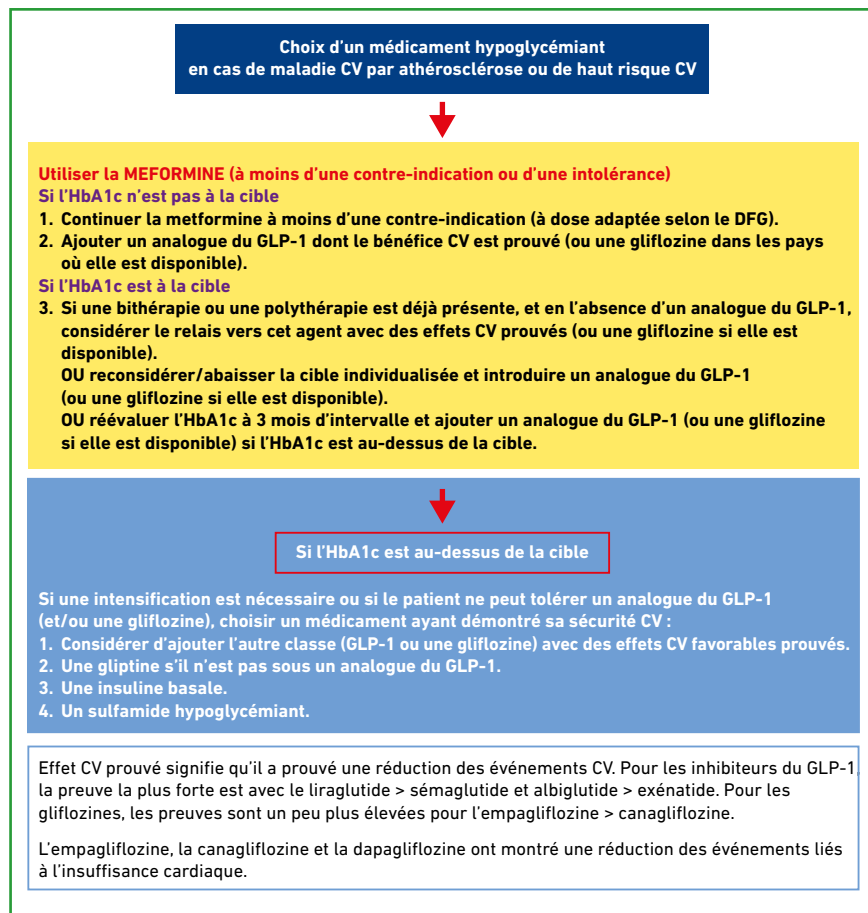


Fig. 1 : Choisir un médicament anti-hyperglycémiant en cas de maladie CV établie ou d'insuffisance cardiaque (extrait des recommandations ADA/EASD 2018).

anti-hyperglycémiant chez les patients atteints de maladie CV par athérosclérose ou à risque CV élevé, les experts recommandent d'ajouter à la metformine un agoniste du GLP-1 ou une gliflozine. Et chez les patients diabétiques atteints d'une insuffisance cardiaque, ils suggèrent de privilégier le recours à une gliflozine si le débit de filtration glomérulaire est adéquat (*fig. 1*).

1. Mise à jour 2019 ADA/EASD [30]

Parmi les patients atteints de diabète de type 2 qui ont une maladie CV athéroscléreuse établie, les inhibiteurs du SGLT2 ou les GLP1-RA avec un bénéfice démontré pour les maladies cardiovasculaires sont recommandés dans le cadre du traitement anti-hyperglycémiant (A).

Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse à haut risque d'insuffisance cardiaque ou chez lesquels une insuffisance cardiaque coexiste, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 sont préférés (C).

2. Guidelines ESC-EASD 2019 [31]

Les inhibiteurs du SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) sont recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou à risque CV très élevé ou élevé, pour réduire les événements CV (I, A) et pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète (I, A). L'empagliflozine est recommandée chez les patients atteints de diabète de type 2

et de maladie CV pour réduire le risque de décès (I, B).

Le liraglutide, le sémaglutide ou le dulaglutide sont recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou présentant un risque CV très élevé ou élevé, pour réduire les événements CV (I, A). Le liraglutide est recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie CV, ou présentant un risque CV très élevé ou élevé, pour réduire le risque de décès (I, B). Les GLP1-RA (lirisénatide, liraglutide, sémaglutide, exénatide et dulaglutide) ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IIb, C).

Conclusion

Le bénéfice du contrôle glycémique strict est indiscutable dans la prévention des complications microangiopathiques. Il est limité dans la prévention des complications macroangiopathiques et s'exprimerait surtout en prévention primaire et sur le très long terme (mémoire glycémique). Il s'agit donc de viser un équilibre glycémique satisfaisant au long cours sans augmenter le risque d'hypoglycémies, elles-mêmes susceptibles de favoriser des accidents CV.

Les nouveaux traitements anti-hyperglycémiant exposent à un risque moindre d'hypoglycémies, en particulier en comparaison avec les insulino-sécréteurs (sulfamides ou glinides). Au-delà de leur effet métabolique et sur la perte de poids, les deux nouvelles classes thérapeutiques, analogues du GLP-1 et gliflozines, se révèlent dotées d'effets favorables en prévention CV. Les études récentes de sécurité CV ont en effet le mérite de montrer clairement qu'elles procurent un bénéfice bien établi en prévention CV, en particulier chez les patients ayant des antécédents CV.

En ce sens, le choix de la famille de médicaments anti-hyperglycémisants revêt ainsi une importance plus grande encore que l'effet sur la baisse du taux d'HbA1c. Dès lors, le choix thérapeutique peut être plus ciblé, déterminé par la situation CV du patient. Pour les gliflozines, le choix est également guidé maintenant par leur effet dans la prévention du déclin de la fonction rénale.

BIBLIOGRAPHIE

- GUPTA P, WHITE WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2017;16:13-25.
- MAHAFFEY KW, HAFLEY G, DICKERSON S *et al*. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*, 2013;166:240-249-e1.
- CHENGJWM, BADRELDIN HA, PATEL DK *et al*. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. *Curr Med Res Opin*, 2017;33: 985-992.
- YANDRAPALLI S, JOLLY G, HORBLITT A *et al*. Cardiovascular benefits and safety of non-insulin medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*, 2017;129:811-821.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352:854-865.
- White WB, Cannon CP, Heller SR *et al*. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:1327-1335.
- SCRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E *et al*. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013; 369:1317-1326.
- PAGIDIPATI NJ, NAVAR AM, PIEPER KS *et al*. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin). *Circulation*, 2017; 136:1193-1203.
- MUSKIEP MHA, TONNEIJCK L, HUANG Y *et al*. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:859-869.
- The ORIGIN Trial Investigators OT *et al*. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012;367:319-328.
- MARSO SP, MCGUIRE DK, ZINMAN B *et al*. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:723-732.
- HERNANDEZ AF, GREEN JB, JANMOHAMED S *et al*. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392: 1519-1529.
- MENTZ RJ, BETHEL MA, MERRILL P *et al*. Effect of Once-Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc*, 2018;7:e009304.
- MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANDSEN K *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
- MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
- HUSAIN M, BIRKENFELD AL, DONSMARK M *et al*. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:841-851.
- GERSTEIN HC, COLHOUN HM, DAGENAIS GR *et al*. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;394: 121-130.
- KRISTENSEN SL, RØRTH R, JHUND PS *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7:776-785.
- ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373: 2117-2128.
- NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW *et al*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:644-657.
- WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al*. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
- ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al*. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
- COSENTINO F, CANNON CP, CHERNEY DZI *et al*. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*, 2020; 142:2205-2215.
- MUSTROPH J, WAGEMANN O, LÜCHT CM *et al*. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*, 2018;5:642-648.
- TRUM M, WAGNER S, MAIER LS *et al*. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020;165729.
- McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al*. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
- PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al*. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
- ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al*. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
- DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018;41:2669-2701.
- American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019; 42(Suppl 1):S90-S102.
- COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.

Paul Valensi déclare avoir fait des conférences rémunérées à la demande des firmes Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier; avoir obtenu des crédits de recherche de AstraZeneca et Novo Nordisk; avoir participé à des comités d'experts pour Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

■ Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Apport respectif du score de calcifications coronaires et du coroscan chez le patient diabétique asymptomatique

RÉSUMÉ : La maladie coronaire est une cause majeure de morbi-mortalité chez le patient diabétique. Cette atteinte macrovasculaire est une complication redoutée en raison de son caractère très souvent silencieux, de son pronostic péjoratif mais aussi des difficultés de son dépistage dont l'intérêt même fait l'objet de controverses. Les différentes techniques non invasives classiques de dépistage de la maladie coronaire présentent des performances limitées si bien que de nouveaux outils de dépistage se sont développés pour évaluer plus précisément le risque coronaire et déterminer quels patients devraient bénéficier d'explorations invasives comme la coronarographie.

Le score calcique coronaire (SCC) s'est imposé au cours de ces dernières années comme un outil simple de réalisation et avec une valeur pronostique puissante, capable de prédire le risque d'événements cardiovasculaires, en particulier chez les patients asymptomatiques à risque cardiovasculaire intermédiaire.



M. SIROL
Unité d'imagerie cardiaque
et vasculaire interventionnelle,
American Hospital of Paris.

Le score calcique coronaire, ou score calcique d'Agatston, correspond à une marque d'athérome infraclinique. Chez le patient diabétique, il est encore plus intéressant à utiliser car il permet de reclasser le patient diabétique asymptomatique dans le "très haut risque" d'événements cardiovasculaires. L'identification de tels patients est importante car elle permet de concentrer les efforts de dépistage renforcé de la maladie coronaire chez ces patients à très haut risque d'événements. En pratique, un score calcique élevé chez le diabétique a une implication directe pour le cardiologue ou l'endocrinologue/diabétologue qui renforcera le traitement médical du diabète pour obtenir un meilleur équilibre et introduira des statines en prévention primaire plus ou moins associées à de l'aspirine à faible dose.

Nous verrons au cours de cette mise au point l'intérêt du SCC et du scanner car-

diac chez le diabétique, les modalités d'acquisition du SCC, la mesure du score calcique coronaire et son interprétation. Nous verrons, à la lumière des différentes études publiées sur le sujet, quelle valeur accorder au SCC chez le diabétique pour mieux identifier les patients diabétiques qui doivent en bénéficier. Enfin, nous tenterons de définir au sein de cette population de patients diabétiques asymptomatiques quels patients doivent bénéficier d'un scanner coronaire avec injection de produit de contraste, afin d'identifier d'éventuelles lésions coronaires proximales.

■ En préambule

En 1990, Agatston (cardiologue) et Janowitz (radiologue) publient dans le JACC (*Journal of American College of Cardiology*) la première méthode de quantification du calcium déposé sur

les coronaires. Cette méthode, qui utilise un scanner à faisceaux d'électrons sans injection de produit de contraste, permet d'acquérir des images ultrarapides, non soumises aux artéfacts de mouvement du cœur. Les auteurs rapportent l'établissement d'un score appelé score calcique coronaire (SCC), plus communément connu sous le nom de score calcique d'Agatston [1]. Ils démontrent à l'époque l'intérêt de l'utilisation du scanner sans injection de produit de contraste pour le dépistage de la maladie coronaire infra-clinique chez des patients avec ou sans maladie coronaire connue.

1. Acquisition et calcul du score calcique coronaire

Aujourd'hui, l'acquisition se fait à partir d'un scanner multicoupe, sans injection d'iode, avec une synchronisation à l'électrocardiogramme. Ce type de scanner est maintenant disponible dans toutes les structures d'imagerie cardiaque en France. Il nécessite une apnée de 3 à 5 secondes pour éviter les artéfacts de mouvements respiratoires. L'acquisition se fait à 120 KV par convention avec une épaisseur de coupe de 3 mm et un champ de vue (FOV) carré de 32 cm. N'importe quelle machine moderne (plus de 16 barrettes) équipée d'un logiciel "cardio" permet une acquisition fiable et reproductible.

Les images obtenues (*fig. 1*) mettent en évidence des calcifications du réseau coronaire quand elles sont présentes.

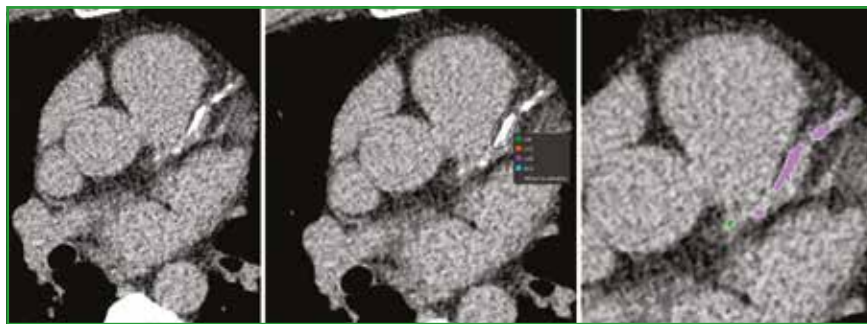


Fig. 1 : Images de scanner sans injection de produit de contraste pour la réalisation du score calcique coronaire (SCC). **À gauche :** image obtenue après acquisition synchronisée. **Au milieu :** image de la sélection de la zone calcifiée par l'opérateur sur l'interventriculaire antérieure (IVA). **À droite, en violet/mauve :** zone calcifiée de l'IVA qui sera quantifiée par le logiciel pour donner le score coronaire d'Agatston.

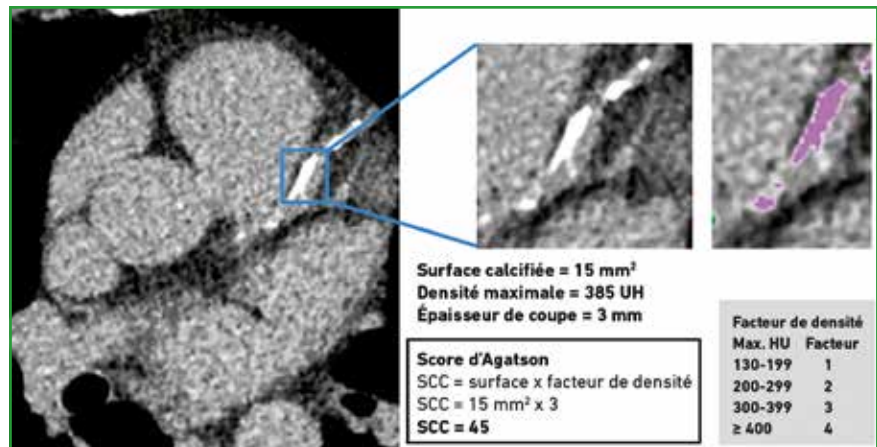


Fig. 2 : Détail de la quantification des calcifications coronaires et de l'obtention du score calcique d'Agatston. L'opérateur sélectionne les calcifications sur les coronaires (ici en violet/mauve sur l'IVA). Le logiciel calcule le score attribué à cette lésion en fonction du volume de la calcification, de la densité de la calcification à laquelle il attribue un facteur de correction, pour obtenir un score (ici, le SCC est égal à 45).

Le calcium a une densité élevée qui atténue les rayons X du scanner et ressort en blanc (hyperdensité) sur le scanner non injecté. On peut mesurer cette densité, exprimée en unités Hounsfield (UH). Le SCC prend en compte les calcifications coronaires dont la surface unitaire est supérieure à 1 mm², avec une densité supérieure à 130 UH sur au moins 3 pixels adjacents.

Le score est issu de la multiplication de la surface de la (ou des) calcification(s) coronaire(s) par la densité des calcifications détectées retrouvées sur le réseau coronaire à laquelle on ajoute un coefficient de pondération en fonction de la valeur de la densité maximale mesurée au sein des calcifications (*fig. 2*).

Le score calcique coronaire est donc simple à calculer. Il se mesure à partir d'un logiciel spécialisé. Des calcifications de plus de 1 mm² avec une densité > 130 UH seront donc détectées automatiquement par la machine. Ainsi, à l'épaisseur de coupes et l'intervalle inter-coupe doit suivre obligatoirement le protocole original de la publication, de manière à pouvoir diminuer les variations du bruit et d'atténuation maximum des plaques, permettant l'utilisation des scores publiés. Un tracé manuel sur les calcifications par l'opérateur permet de délimiter les calcifications coronaires et d'exclure le bruit de fond ou des calcifications de l'anneau mitral ou de la valve aortique, par exemple (*fig. 2*).

Sur le plan technique pur, l'acquisition du SCC peut être limitée chez les patients obèses ou en raison d'une fréquence cardiaque trop rapide. En effet, compte tenu du risque de débordement des lésions notamment sur la coronaire droite, en cas de fréquence cardiaque rapide, certaines équipes recommandent de réaliser le SCC sous bêtabloquants afin de limiter ce type d'artéfacts (*fig. 3A*). Par ailleurs, l'augmentation du bruit dans l'image chez les patients avec IMC > 30 peut rendre l'interprétation difficile (*fig. 3C et D*). Enfin, la présence de pacemakers (PM)

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

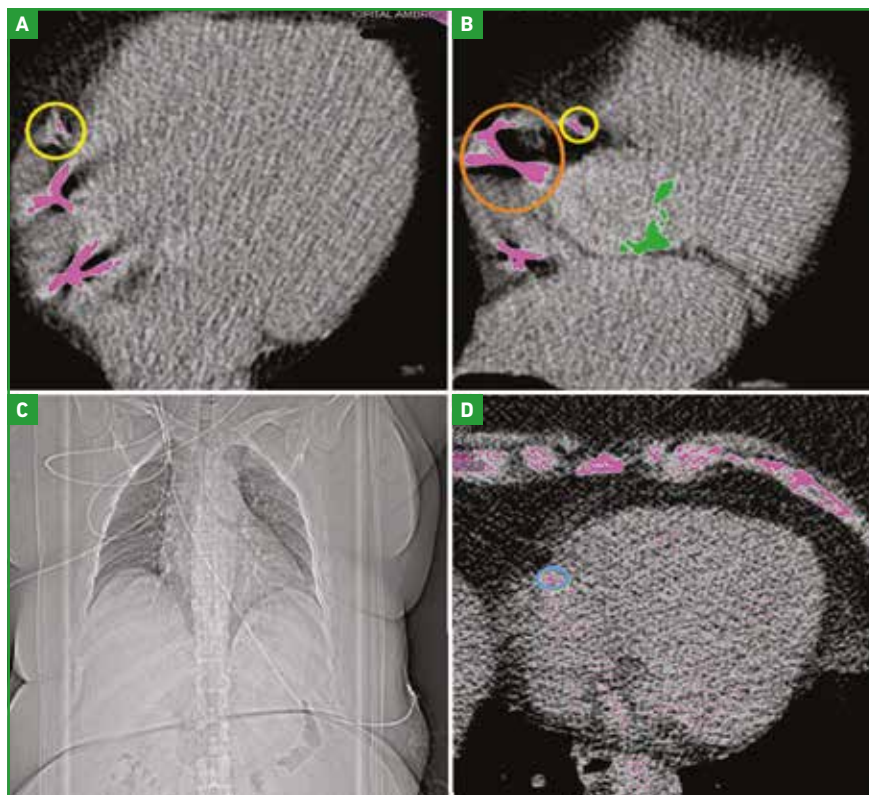


Fig. 3 : Images de score calcique coronaire illustrant l'effet de la fréquence cardiaque rapide sur la valeur du score calcique coronaire en raison du flou cinétique, avec un dédoublement de la calcification de la coronaire droite (**A, cercle jaune**), l'effet de la présence de sondes de pacemaker chez le même patient (**B, cercle orange**), l'effet du bruit se projetant en regard du segment 3 de la coronaire droite (**D, cercle bleu**) chez ce patient diabétique, obèse, comme en atteste la radiographie de thorax de face (**C**).

ou de défibrillateurs automatiques implantables (DAI) génère des artefacts de dureté liés à la présence des boîtiers mais aussi des sondes du PM/DAI. La mesure du SCC peut alors être moins précise, notamment en regard de la coronaire droite (**fig. 3B**).

Le score est établi pour chacune des coronaires : tronc commun, interventriculaire antérieure (IVA), circonflexe (Cx), coronaire droite (CD). Le score des artères diagonales s'ajoute à celui de l'IVA et celui des branches marginales à celui de la circonflexe. L'addition de tous ces scores détermine le score calcique coronaire total ou score d'Agatston. Le score d'Agatston est donc un chiffre en valeur absolue qui permet de déterminer le risque CV et dont l'interprétation est simple. Il permet de déterminer un niveau de risque avec une classification

en fonction du score retrouvé (*voir interprétation du SCC*).

2. Exposition aux rayons X

Le scanner utilise les rayons X. La réalisation du score calcique coronaire est néanmoins peu irradiante. L'utilisation du scanner n'est pas forcément synonyme de forte exposition improprement appelée "irradiation". L'acquisition se fait généralement en mode prospectif. Contrairement au mode rétrospectif, où l'acquisition est volumique avec émission continue de rayons X pendant la réalisation du scanner, le mode prospectif permet une acquisition à un temps donné du cycle cardiaque (en diastole généralement) pour limiter l'exposition des patients aux rayons X. Le mode prospectif est peu irradiant, de l'ordre de 0,5 mSv de dose efficace,

ce qui est comparable à une mammographie (environ 0,8 mSv). D'autres comparaisons sont intéressantes afin de fixer les idées sur "l'irradiation" du scanner pour réalisation du SCC. Une simple radiographie du thorax de face équivaut à une dose efficace de 0,02 mSv. Le scanner cardiaque avec injection d'iode est légèrement plus irradiant que le SCC seul, avec une dose de 1 à 4 mSv actuellement en fonction des machines et de leurs réglages. La coronarographie, quant à elle, expose à une dose de 6 mSv et la scintigraphie myocardique à 15 mSv.

Interprétation du score calcique coronaire

Le score calcique coronaire joue un rôle très important dans la stratification du risque cardiovasculaire.

La prévalence des calcifications coronaires est plus élevée chez l'homme et augmente avec l'âge. Elle varie aussi selon l'origine ethnique des patients, avec une prévalence plus élevée chez les Caucasiens et un caractère plus péjoratif chez les patients d'origine africaine.

Chez les patients diabétiques de type 2, les calcifications coronaires sont plus fréquentes que chez les sujets non diabétiques. Cela reflète probablement leur haut niveau de risque cardiovasculaire. Enfin, à la différence des constatations faites dans la population générale, les patientes diabétiques présentent davantage de calcifications coronaires que les hommes diabétiques.

Les malades dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale ont également une forte prévalence de calcifications coronaires. Leur importance dépend de l'ancienneté de la dialyse et de l'état du métabolisme calcique du patient.

Plusieurs études ont montré que le score calcique est associé de manière significative à la survenue d'événements

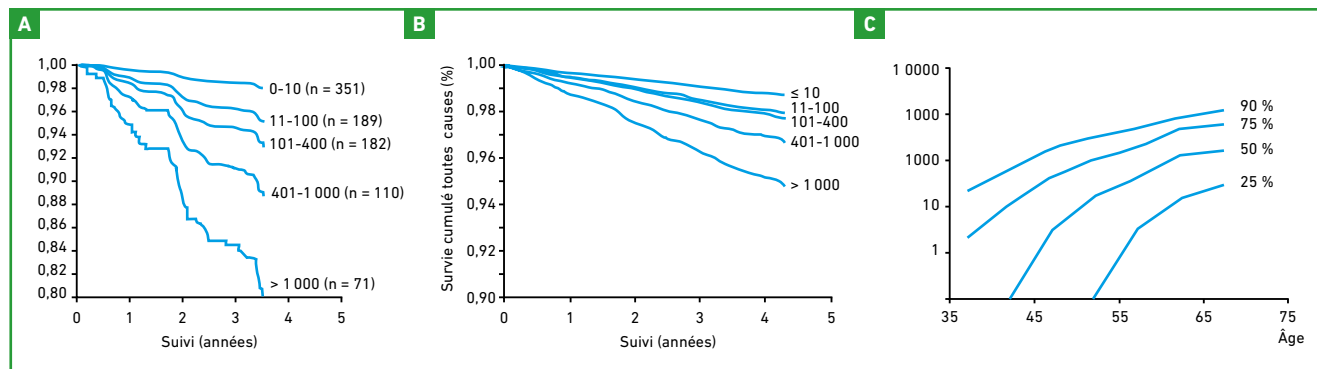


Fig. 4 : Courbes de survie (A) selon Raggi *et al.* [2] en fonction du score calcique coronaire d'Agatston chez les patients diabétiques. En B, les mêmes courbes selon Shaw LJ *et al.* [3] adaptées à la population générale. En C, les courbes de valeur du score calcique coronaire chez l'homme en fonction de l'âge, adapté selon Raggi P *et al.* [4].

cardiovasculaires majeurs à moyen et à long terme. Notamment, la mortalité toute cause ainsi que la mortalité d'origine cardiovasculaire sont augmentées avec un SCC élevé (**fig. 4**). Ainsi, dans plus de six larges études réalisées sur plus de 27 000 patients asymptomatiques, le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs a été calculé chez les patients avec un SCC positif *versus* ceux avec un SCC mesuré à 0 [5].

On peut ainsi distinguer quatre sous-groupes chez les patients qui n'ont pas de SCC égal à zéro :

- le premier sous-groupe correspond à une détection de calcifications < 10 ;
- le deuxième correspond à un score compris entre 10 et 99 ;
- le troisième est défini pour des valeurs de 100 à 399 ;
- le quatrième sous-groupe, dont le score est > 400, caractérise les patients dont le risque coronarien est le plus élevé.

Le risque d'événements cardiovasculaires est directement corrélé au score d'Agatston (**tableau I**).

Le score calcique coronaire a été étudié en association avec des facteurs de risque cardiovasculaire classiques traditionnellement utilisés pour évaluer le risque d'événements, et en particulier avec l'échelle de risque de Framingham [5]. Certains auteurs se sont attachés à extrapoler le risque relatif lié au SCC (**fig. 5**). Ainsi, le score calcique coro-

Score d'Agatston	Risque de décès à 10 ans
SCC = 0	Très faible risque < 1 %
SCC = 1-100	Risque faible < 10 %
SCC = 101-400	Risque intermédiaire = 10-20 %
SCC = 101-400 et > 75 ^e percentile	Risque élevé modéré = 15-20 %
SCC > 400	Haut risque > 20 %

Tableau I : Évaluation du risque cardiovasculaire adapté selon Rumberger *et al.* [6].



Agatston = 0	Agatston = 45	Agatston > 1 000	
Score calcium	Patients	Décès toute cause (%)	Ratio risque relatif
≤ 10	5 946	1,0	-
11-100	2 044	2,6	2,5
101-400	1 432	3,8	3,6
401-1 000	632	6,3	6,2
> 1 000	332	12,3	12,3

Fig. 5 : Images de scanner (ligne supérieure) retrouvant une infiltration calcaire variable d'un patient diabétique à l'autre avec l'absence de calcification à gauche, jusqu'à une infiltration calcaire massive et un score coronaire supérieur à 1 000. La ligne inférieure de la figure illustre le risque de mortalité toute cause avec le risque relatif associé en fonction du niveau du score calcique coronaire d'Agatston.

naire apparaît comme élément prédictif indépendant de la mortalité toute cause ou de la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les patients asymptomatiques à risque intermédiaire [6].

Le score calcique coronaire ou score d'Agatston fournit donc une valeur qui

est variable en fonction de l'âge et du sexe. Plus la population vieillit, plus le score calcique coronaire risque d'être élevé. Des abaques sont disponibles pour l'interprétation du chiffre en fonction de l'âge donné par la machine [4], pour aller au-delà du chiffre lui-même en valeur absolue (**fig. 4**). Ces abaques sont intéres-

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

sants à utiliser en pratique clinique car, au-delà d'un chiffre en valeur absolue fourni par le logiciel, ils permettent de situer le patient dans son risque individuel en fonction de son âge par rapport à la population générale. En effet, un patient qui présente un score calcique à 90 par exemple – ce qui représente un chiffre de score calcique peu élevé en valeur absolue – peut en réalité se retrouver à haut risque s'il n'a que 45 ans. Ce chiffre de SCC à 90 sera à 80 ans plutôt bon signe avec un risque d'événements faible. À 45 ans, le patient avec 90 de SCC se situe largement au-delà du 75^e percentile des valeurs habituelles pour l'âge. Un certain nombre d'études ont montré que les patients avec un score calcique > 75^e percentile présentaient un risque élevé d'événements [7].

Pour l'interprétation du score calcique, le volume du score calcique peut être calculé. Le volume a été montré comme étant la méthode la plus robuste et reproductible [8]. Cependant, cette mesure est très sensible aux artefacts et à l'effet de volume partiel. La masse relative du score calcique peut également être calculée.

1. Interprétation chez le patient diabétique et prise en charge

Le score calcique coronaire est un marqueur de risque d'événements cardiovasculaires dont les preuves sont tirées essentiellement d'études observationnelles [9] et d'études prospectives non randomisées. Jusqu'à présent aucune étude sur le SCC associée à une intervention thérapeutique n'est associée ou conduit à une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Actuellement préconisé par les sociétés savantes européennes ou américaines en classe IIb (ce qui correspond à un examen qui "peut être considéré") chez les patients asymptomatiques à risque intermédiaire, le SCC n'est pas recommandé comme méthode de dépistage de manière systématique par les mêmes sociétés savantes [10].

Chez le diabétique, en revanche, le score calcique permet de reclasser les individus en très haut risque cardiovasculaire et ainsi de leur faire bénéficier d'une adaptation thérapeutique (intensifica-

tion du traitement des FDR associés et meilleur équilibre du diabète, mise en route de thérapeutiques en prévention primaire à l'instar de l'aspirine avec l'étude ASCEND [11, 12]. L'utilisation de l'aspirine en prévention primaire dans cette indication reste une recommandation de classe IIb de la Société européenne de cardiologie (ESC) (niveau de preuve A) [13] pour les diabétiques à haut risque et doit être largement étudiée au cas par cas en raison du risque majoré d'hémorragies sévères sous aspirine [11].

2. Place du scanner coronaire dans le dépistage de la maladie coronaire

Les progrès technologiques des machines récentes permettent, en une acquisition synchronisée à l'ECG, la réalisation d'une coronarographie non invasive (**fig. 6**) avec 60 mL d'iode. L'intérêt d'un tel examen à l'échelle d'un individu est majeur car il permet d'éliminer la maladie coronaire avec une très bonne valeur prédictive négative. Il est clair qu'au moindre doute clinique, chez un patient diabétique avec des douleurs thoraciques atypiques, le

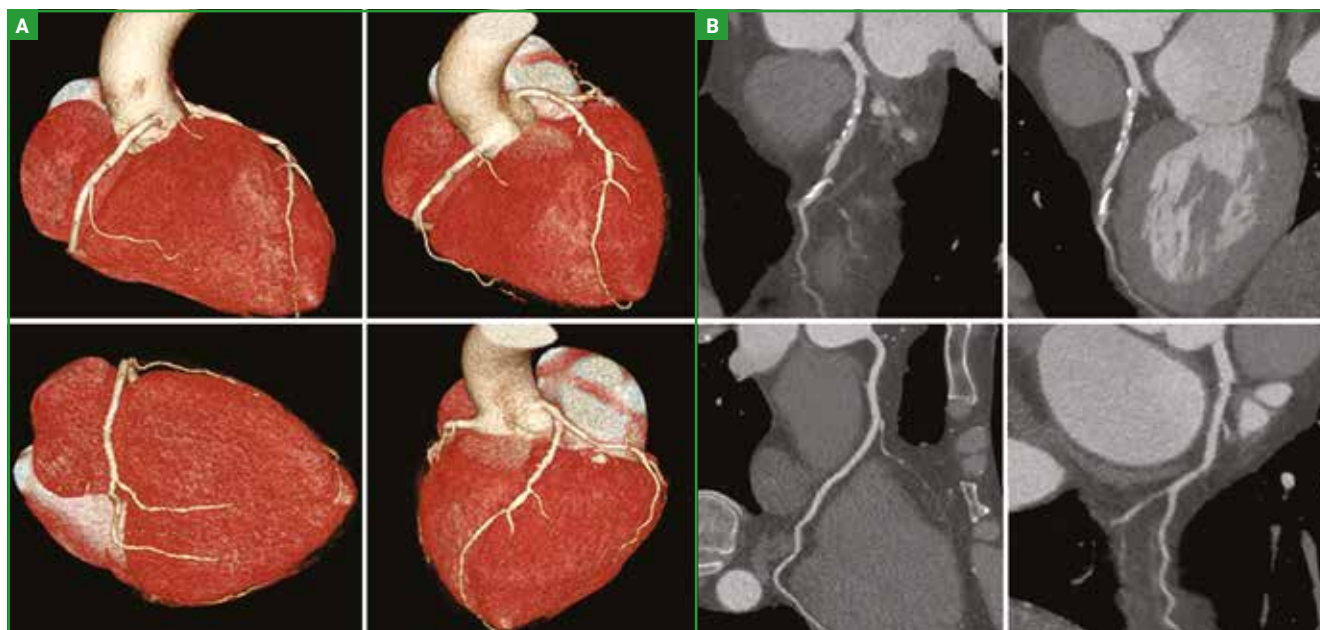


Fig. 6 : Images de coroscanner réalisé chez un patient diabétique avec un score calcique coronaire de 345. Les images en rendu volumique 3D mettent en évidence une infiltration de l'IVA proximale et moyenne sur un réseau coronaire de dominance droite (A). Les images en MPR curviligne retrouvent une sténose significative de l'IVA sur plaque calcifiée (B). Il existe par ailleurs une plaque calcifiée paraissant non significative de l'IVA proximale.

scanner coronaire permet d'évaluer le réseau coronaire avec fiabilité quel que soit le degré de calcifications. Il permet d'évaluer le degré de sténose d'une ou de plusieurs artères coronaires. En pratique, une atteinte coronaire tritonculaire ou proximale n'a pas le même pronostic qu'une atteinte distale et monotronculaire. Le coroscaner dans l'évaluation d'une atteinte coronaire proximale *versus* distale a donc toute sa place (**fig. 6**), en particulier chez le diabétique qui a une atteinte souvent diffuse avec des artères de petit calibre.

Les recommandations de l'ESC en collaboration avec l'EASD publiées récemment soulignent l'intérêt de la réalisation d'un coroscaner pour l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique (classe IIb "peut être considéré"), tout comme l'utilisation du score calcique coronaire (CAC) comme modificateur de risque cardiovasculaire (classe IIb également).

3. Intérêt du scanner coronaire pour le reclassement des patients pour le risque cardiovasculaire

Dans la population générale, le reclassement du risque cardiovasculaire des patients grâce au score calcique coronaire est possible pour à peu près la moitié des individus [14]. Cela concerne environ 15 % des patients à faible risque et plus de 35 % des patients à risque intermédiaire. Il est en particulier intéressant pour reclasser les patients à risque intermédiaire, surtout ceux atteints de diabète. En effet, nous devons prendre un exemple d'un patient dont le risque, évalué selon l'échelle de risque classique de Framingham, est à risque intermédiaire. Ce risque intermédiaire le place à moins de 5 % de risque d'événements cardiovasculaires à 10 ans. Si le score calcique coronaire de ce patient est > 300 , sa fréquence annuelle de risque d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine coronaire augmente considérablement (risque 10 fois plus important). Le score calcique coronaire le place d'emblée

dans le haut risque d'événements, la fréquence de survenue d'événement étant à 10 ans approximativement de 28 %. Cette approche est novatrice et souligne l'évolution lentement favorable vers cette technique peu irradiante que constitue le scanner cardiaque.

Concernant les patients diabétiques, les données sont actuellement très en faveur de la réalisation du score calcique coronaire pour le reclassement du haut risque en très haut risque cardiovasculaire [15], le très haut risque cardiovasculaire devant faire bénéficier les patients d'une stratégie thérapeutique intensive.

Les patients diabétiques ont une plus forte prévalence de calcification des artères coronaires comparativement aux patients non diabétiques, et ce après ajustement à l'âge et au sexe [16].

Alors qu'un score calcique coronaire de 0 est associé un pronostic favorable chez un patient diabétique asymptomatique, chaque augmentation d'un incrément du score calcique est en revanche associée à une augmentation du risque relatif de mortalité de 25 à 33 % (incrément en fonction des catégories 1-99 puis de 100-399 et enfin ≥ 400).

Il est à noter que le score calcique n'est pas toujours associé à une ischémie. Il faut donc recourir à un test d'ischémie (par échographie d'effort, IRM de stress ou scintigraphie myocardique de perfusion) à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse [17]. L'ensemble des études observationnelles et des études contrôlées randomisées retrouvent une prévalence d'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques de 20 à 30 % [18-21].

4. Intérêt du dépistage de l'ischémie myocardique chez le diabétique asymptomatique

Un certain nombre d'essais contrôlés randomisés évalue l'impact du dépis-

tage de la coronaropathie chez les patients diabétiques asymptomatiques en routine, en l'absence d'antécédents de cardiopathie ischémique connue. Toutes ces études n'ont pas montré de différence en termes de mortalité d'origine cardiaque ou de survenue d'angor dans le suivi de ces patients, qu'ils aient bénéficié d'un test fonctionnel à la recherche d'une ischémie ou d'un scanner cardiaque [22].

Une méta-analyse récente regroupant cinq études randomisées, sur plus de 3 200 patients diabétiques asymptomatiques, a montré que la recherche de coronaropathie par une imagerie cardiaque non invasive ne modifiait pas de manière significative le risque de taux d'événements d'infarctus ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (risque relatif à 0,65 et 0,61 respectivement avec $p = 0,3$, non significatif) [22, 23].

Dans l'étude DIAD, il n'existe pas de différence de prévalence d'ischémie myocardique silencieuse entre l'homme et la femme (24 % *versus* 17 % respectivement), avec un taux significativement plus bas d'événements (infarctus ou mort subite) chez la femme comparativement aux hommes (1,7 *versus* 3,8 % ; $p = 0,047$) [24].

Il faut tempérer ces résultats par le faible taux d'événements dans ces essais randomisés ainsi que par la disparité dans la prise en charge après les résultats du dépistage de la pathologie coronaire. Ces deux éléments expliquent largement le manque de bénéfice observé dans ces études concernant cette stratégie de dépistage systématique chez le diabétique asymptomatique. Une des critiques principales était que les patients n'avaient pas de coronarographie ou n'étaient pas revascularisés de manière systématique en fonction des études par exemple.

Il ne faut donc pas perdre de vue que le dépistage par des stratégies non invasives, fonctionnelles ou morphologiques, comme le représente le scanner

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

cardiaque avec la mesure du SCC, peut amener au cas par cas à dépister des patients à très haut risque qui vont bénéficier individuellement d'une revascularisation coronaire.

Conclusion

Brièvement, le SCC est mesuré lors de la réalisation d'un scanner cardiaque sans injection de produit de contraste. L'acquisition est effectuée en quelques secondes pendant une apnée, et le calcul du SCC est rapide et réalisé grâce à un logiciel semi-automatique. Le SCC prend en compte les calcifications coronaires dont la surface unitaire est supérieure à 1 mm², leur densité étant supérieure à 130 UH. Un score compris entre 100 et 400 correspond à une charge athéromateuse calcifiée modérée, tandis qu'une valeur supérieure à 400 indique une charge importante. Au-dessous de 10, le risque d'événements coronaires est considéré comme faible, en particulier chez le patient diabétique. Le SCC augmente notablement avec l'âge, de sorte qu'il convient de l'interpréter à l'aide d'abaques normalisés par l'âge et le sexe, le seuil du 75^e percentile étant requis pour évoquer un risque élevé ou une surcharge athéromateuse précoce.

Le dépistage en routine de la maladie coronaire chez le patient diabétique asymptomatique n'est actuellement pas recommandé par les sociétés savantes. Cependant, un scanner cardiaque avec évaluation du score calcique coronaire reste indiqué chez les patients diabétiques asymptomatiques à très haut risque. Ce très haut risque est défini par un diabète associé à une atteinte d'organes, une protéinurie, une insuffisance rénale, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou un score calcique coronaire > 400 [13].

Le coroscaner réalisé avec injection de contraste prend une place grandissante dans la stratégie de dépistage de la coro-

nopathie du diabétique, en facilitant le repérage morphologique des lésions tritronculaires ou proximales revêtant un caractère pronostique particulièrement péjoratif.

BIBLIOGRAPHIE

- AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER FJ *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15:827-832.
- RAGGI P, SHAW LJ, BERMAN B *et al.* Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1663-1669.
- SHAW LJ, RAGGI P, SCHISTERMAN E *et al.* Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*, 2003;228:826-833.
- RAGGI P, CALLISTER TQ, COOIL B *et al.* Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*, 2000;101:850-855.
- GREENLAND P, BONOW RO, BRUNDAGE BH *et al.* ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:378-402.
- RUMBERGER JA, BRUNDAGE BH, RADER DJ *et al.* Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*, 1999;74:243-252.
- SHAW LJ, MIN JK, NASIR K *et al.* Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J*, 2018;39:3727-3735. doi: 10.1093/eurheartj/ehy534.
- MCCOLLOUGH CH, ULZHEIMER S, HALLIBURTON SS *et al.* Coronary artery calcium: a multi-institutional, multi-manufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology*, 2007;243:527-538.
- SILVERMAN MG, BLAHA MJ, KRUMHOLZ HM *et al.* Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2014;35:2232-2241.
- OUDEKERK M, STILLMAN AE, HALLIBURTON SS *et al.* Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008;24:645-671. doi:10.1007/s10554-008-9319-z.
- PIEPOLE MF, HOES AW, AGEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- BOWMAN L, MAFHAM M, STEVENS W *et al.*; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*, 2018;198:135-144.
- MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
- COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- YEBOAH J, MCCLELLAND RL, POLONSKY TS *et al.* Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*, 2012;308:788-795.
- MADHAVAN MV, TARIGOPULA M, MINTZ GS *et al.* Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63: 1703-1714.
- VALENTI V, HARTAGH BO, CHO I *et al.* Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year

- follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016;9:e003528.
17. CHANG SM, NABI F, XU J *et al.* The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:1872-1882.
 18. WACKERS FJ, YOUNG LH, INZUCCHI SE *et al.*; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 2004;27:1954-1961.
 19. 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.
 20. 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 metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*, 2011;12:23.
 21. 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.
 22. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA *et al.*; DIAD Investigators. 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.
 23. CLERC OF, FUCHS TA, STEHLI J *et al.* Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018;19:838-846.
 24. TANDON S, WACKERS FJ, INZUCCHI SE *et al.*; DIAD Investigators. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res*, 2012;9:124-130.

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

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

Dépistage vasculaire ciblé chez le patient diabétique asymptomatique : rationnel et conséquences cliniques

RÉSUMÉ : Les complications macrovasculaires sont la principale cause de morbi-mortalité chez les patients diabétiques. La présence du diabète signe d'ores et déjà un haut, voire un très haut risque cardiovasculaire dans la majorité des cas. Pour ces patients, la prise en charge médicale doit être optimale avec un suivi soutenu et des cibles thérapeutiques se superposant souvent à celles des patients avec des maladies cardiovasculaires avérées, en particulier s'il y a déjà une atteinte d'organes cibles, notamment une atteinte vasculaire asymptomatique, justifiant des explorations vasculaires peu coûteuses et non invasives.

Mais au-delà de l'examen clinique, ce bilan vasculaire n'a de sens que s'il peut modifier la prise en charge déjà en cours. Les dernières recommandations européennes en la matière proposent un algorithme de surveillance systématisée.



V. ABOYANS

Service de Cardiologie,
Hôpital Dupuytren 2, CHU de LIMOGES.

Les complications macrovasculaires, et au premier chef l'athérosclérose, représentent la principale cause de morbi-mortalité chez les patients diabétiques. Comparés aux non-diabétiques, les patients diabétiques, notamment les femmes, sont plus à risque de développer une maladie athéromateuse, et ce à un plus jeune âge.

Malgré une diminution des maladies cardiovasculaires ces dernières années, le risque d'événements chez le patient diabétique reste toujours deux fois supérieur comparé au sujet non diabétique [1] et la présence d'une atteinte vasculaire signe un pronostic plus péjoratif que pour les sujets non diabétiques. De surcroît, la prévalence des maladies cardiovasculaires (CV) asymptomatiques est plus importante et une forte proportion de décès survient chez des sujets sans signes ou symptômes précurseurs. Ces données tendent à favoriser la réalisation de nombreux examens complémentaires pour rechercher systématiquement des atteintes vasculaires associées.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'atteinte vasculaire périphérique la plus importante chez le diabétique. La part attribuable au diabète dans la survenue de l'AOMI dans la population est de 14 % et le risque relatif peut atteindre 4 [2]. Ce risque augmente avec la durée du diabète. En présence d'une AOMI, le pronostic des patients diabétiques est plus défavorable que celui des patients non diabétiques, avec un risque 5 fois plus élevé d'amputation. Ce risque est probablement en relation avec une localisation plus distale des lésions (territoires artériels infra-poplités et vaisseaux de petit calibre) [3], moins accessibles à une revascularisation efficace, la coexistence d'atteintes microvasculaires et d'une neuropathie, et un risque accru d'infection en cas de lésions cutanées [4].

Comparée à l'AOMI, l'atteinte carotidienne sévère est plus rare chez les diabétiques. Dans une série française, plus de 68 % des patients avec un diabète de type 2 présentaient des plaques

Pour vos patients présentant
une maladie athéroscléreuse établie
et non contrôlés par leur
traitement hypolipémiant optimisé,

 **Repatha**[®]
(evolocumab)

**BOUSCULEZ
LE STATU QUO**

**AVEC REPATHA[®],
RÉDUISEZ LES ÉVÉNEMENTS
CARDIOVASCULAIRES
EN DIMINUANT INTENSÉMENT
LE LDL-C**

AMGEN[®]

Cardiovasculaire

1^{er} inhibiteur de PCSK9**

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie^(1,2)

REPATHA[®] est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) afin de réduire le risque cardiovasculaire en abaissant les taux de LDL-C, en complément de la correction d'autres facteurs de risque.

Repatha[®] peut être proposé aux patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie avec antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, et qui ne sont pas contrôlés (LDL-C $\geq$ 0,7 g/L), en complément de mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA[®] doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez vous reporter à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60966449>

*Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.⁽³⁾

Remboursement sécurité sociale à 65% et agrément aux collectivités.

Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

**AMM européenne du 17/07/2015

LDL-C = Cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; PCSK9 = Proprotéine Convertase Subtilisin/Kexin type 9

CV = cardiovasculaires

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Repatha[®].

2. Avis de la Commission de la Transparence Repatha[®] du 05/09/2018.

3. Arrêté du 27 Juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF. 30 Juillet 2020 ; Texte NOR : SSAS20.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

carotidiennes, mais moins de 5 % avaient une sténose > 60 %, avec encore moins d'entre eux nécessitant un geste de revascularisation prophylactique [5]. L'intérêt de l'imagerie carotidienne est donc plutôt de déceler de l'athérome et ainsi de classer les patients à très haut risque CV en présence de plaque (pronostic général), plutôt que d'éviter des AVC par un geste sur ces mêmes artères (pronostic local). L'épaisseur intima-média carotidienne, largement étudiée il y a quelques années, n'est plus conseillée en pratique clinique car elle n'a pas de conséquence pratique démontrée [6].

Dépistage vasculaire systématique ?

Le diabète est reconnu comme un important facteur de risque d'athérosclérose périphérique. Dans l'étude en population PESA, le risque d'avoir des plaques fémorales et carotidiennes à l'âge adulte est multiplié par 2 [7]. Les programmes de dépistage vasculaire sont recommandés en France et largement mis en œuvre chez les patients diabétiques, mais leur utilité en termes de survie chez les patients diabétiques asymptomatiques reste à démontrer.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude randomisée démontrant l'intérêt d'un dépistage vasculaire systématique pour améliorer le pronostic cardiovasculaire des sujets diabétiques. Les études visant à évaluer le bénéfice du dépistage de la maladie athéromateuse asymptomatique chez le patient diabétique ont été dédiées à l'atteinte coronarienne. Celles-ci ne semblent pas prouver un bénéfice net du dépistage. Les études DADDY et DIAD n'ont pas pu démontrer un bénéfice du dépistage d'une coronaropathie silencieuse (par tests d'ischémie) chez le patient diabétique en termes de délai de survenue d'un premier événement coronarien [8].

De même, l'essai FACTOR-64 a randomisé 900 patients diabétiques asympto-

matiques en deux groupes : l'un ayant un coroscaner de dépistage, avec coronarographie et revascularisation en cas d'anomalie, et l'autre groupe ayant un suivi habituel, avec dans les deux groupes un traitement médical optimal [9]. Malgré un recours plus fréquent à la revascularisation, le suivi à 4 ans n'a montré aucun bénéfice de cette stratégie en termes de mortalité totale et d'événements cardiovasculaires.

Qu'en est-il de la présence ou non d'une atteinte vasculaire asymptomatique et de la modification de prise en charge initiale chez le patient diabétique ?

En théorie, le dépistage d'atteintes vasculaires périphériques pourrait avoir deux intérêts : celui de détecter des lésions menaçantes pour l'organe perfusé en aval (pronostic local, par exemple une sténose carotidienne nécessitant une revascularisation pour prévenir un AVC) et celui d'affiner la stratification du risque cardiovasculaire du patient (pronostic général). Concernant le pronostic local, de toutes les atteintes artérielles périphériques, seule la présence d'une sténose carotidienne peut ouvrir une discussion sur un geste de revascularisation (dans une faible proportion de situations considérées à haut risque embolique), mais comme on l'a vu plus haut, ces sténoses sont rares chez les diabétiques, et

en fait leur prévalence ne dépasse pas celle de la population du même âge.

Or, après un vif débat il y a une quinzaine d'années, le dépistage de masse d'une sténose carotidienne n'est pas recommandé, avec un rapport bénéfice/risque et coût/efficacité incertain [10]. Chez le diabétique, le risque d'AVC au long cours en présence d'une sténose carotidienne serrée est plus important, mais le risque de complications périopératoires est également augmenté [11]. Ainsi, la décision de revascularisation d'une sténose carotidienne chez un diabétique doit être discutée au cas par cas, en staff multidisciplinaire. Notamment, le bénéfice de la revascularisation est démontré sur un suivi au long cours, généralement après 5 ans. Ainsi, l'espérance de vie est un élément important dont il faut tenir compte, et des modèles de prédiction de mortalité à cette échéance ont été proposés selon lesquels d'ailleurs le diabète est associé à un risque de mortalité accru [12].

Concernant le risque général, les récentes recommandations de l'ESC/EASD [6] stratifient le risque cardiovasculaire des patients en trois catégories : très élevé, élevé, modéré (**tableau I**). Il est important de rappeler que les scores de risque utilisés en population générale (tels que SCORE) ne sont pas adaptés aux patients diabétiques et ne doivent pas être utilisés dans ce contexte (recommandation classe III, niveau d'évidence C). Le recours à des marqueurs vasculaires permet d'aff-

Risque très élevé	Patients diabétiques avec maladies CV avérées Ou ayant d'autres d'atteintes d'organes cibles* Ou ≥ 3 autres facteurs de risque majeurs** Ou diabète de type 1 de plus de 20 ans d'ancienneté
Risque élevé	Diabète de plus de 10 ans sans atteinte d'organe cible + ≥ 1 facteur de risque CV
Risque modéré	Patients diabétiques jeunes (< 35 ans type 1, < 50 ans type 2) ayant une durée de diabète < 10 ans, sans autre facteur de risque
* Protéinurie, insuffisance rénale avec DFG < 30 mL/min, hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie. ** Âge, HTA, tabac, dyslipidémie, obésité.	

Tableau I : Stratification du risque cardiovasculaire chez les diabétiques : d'après les recommandations 2019 de l'ESC/EASD [6].

finer le risque, en considérant les patients à plus haut risque en cas d'athérome. Le **tableau II** synthétise les recommandations concernant l'intérêt des marqueurs vasculaires chez les diabétiques.

Dans ces catégories de risque CV, le dépistage d'une pathologie vasculaire concomitante modifierait la prise en charge initiale par :

- le contrôle lipidique plus strict en cas d'atteinte artérielle associée faisant basculer le sujet de la catégorie "haut risque CV" à "très haut risque" avec comme cible thérapeutique en France un LDL-cholestérol $< 0,7\text{g/L}$ vs $< 1\text{g/L}$ en l'absence d'atteinte vasculaire. Les recommandations européennes sont même en faveur d'une cible de LDL-cholestérol plus basse, $< 0,55\text{g/L}$;
- l'instauration possible d'un traitement antiplaquettaire avec comme but la diminution de la morbi-mortalité CV globale. Celui-ci reste néanmoins controversé en cas d'AOMI asymptomatique [13]. Les recommandations de l'ESC sur les artériopathies périphériques ne préconisent pas le recours à l'aspirine en cas d'IPS bas, sans autre atteinte vasculaire associée, compte tenu de deux essais cliniques n'ayant pu démontrer la supériorité de celle-ci vs placebo [13]. Parmi elles, l'étude POPADAD avait été spécifiquement réalisée chez des sujets diabétiques, sans atteinte CV avérée, mais avec un IPS bas ($< 1,0$) [14] ;

- la possibilité de modification de la gestion du traitement anti-hyperglycémiant avec recours aux analogues du GLP-1 ou inhibiteurs du SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) ayant prouvé leur rôle bénéfique dans la diminution de la mortalité CV et proposés chez les diabétiques à haut/très haut risque cardiovasculaire [6]. Parmi ces derniers, la canagliflozine devrait être utilisée avec prudence en cas d'AOMI sévère, car dans l'essai CANVAS un surrisque d'amputation a été rapporté, sans explication physiopathologique claire.

À la différence des patients diabétiques de type 2, déjà à haut et très haut risque CV, le bilan vasculaire chez les patients

Recommandation	Grade	Niveau
L'échographie carotidienne ou fémorale doit être considérée pour la détection de plaques permettant de modifier l'évaluation du risque cardiovasculaire	IIa	B
Le score calcique coronaire peut être envisagé, permettant de modifier l'évaluation du risque cardiovasculaire	IIb	B
L'index de pression systolique (IPS) permet de modifier l'évaluation du risque cardiovasculaire	IIb	B
L'estimation de l'épaisseur intima-média carotidienne n'est pas recommandée pour estimer le risque cardiovasculaire	III	A

Tableau II : Synthèse des recommandations de l'ESC/EASD 2019 concernant les marqueurs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques [6].

diabétiques de type 1 (notamment "vieillis" ayant plus de 20 ans de diabète), orienté en fonction des facteurs de risque CV (FDRCV) associés ou de la durée de la pathologie, permettrait une meilleure prise en charge. Chez ces patients initialement considérés à risque CV "modéré", le diagnostic d'une pathologie vasculaire modifierait la prise en charge médicale et le suivi [15].

Bilan vasculaire du patient diabétique

Le bilan suivant est recommandé au moment de la découverte du diabète

(des complications peuvent déjà être présentes), puis chaque année (examen clinique, ECG) ou tous les 2-3 ans selon les résultats initiaux (examens paracliniques) :

● Anamnèse

L'anamnèse permet la recherche des antécédents (ATCD) familiaux de pathologie CV, ATCD personnels de pathologie CV ou FDRCV, signes ou symptômes en faveur d'une atteinte cardiovasculaire ou neurologique (**tableau III**). Ces données permettent une meilleure définition des sujets à risque pour une orientation adaptée vers des examens complémentaires.

Antécédents familiaux de pathologie CV (coronaropathie, AVC/AIT, anévrisme de l'aorte, AOMI), à l'âge jeune (homme < 55 ans, femme < 65 ans)
Antécédents personnels de : ● Hypertension ● Dyslipidémie ● Tabagisme (actif/sevré/passif) ● Pathologie CV ● Insuffisance rénale chronique ● Sédentarité ● ATCD de cancer ● Facteurs psychosociaux
Symptômes neurologiques (transitoires/permanents)
Douleurs abdominales rythmées par les repas et associées à une perte de poids
Douleurs des membres inférieurs au repos (y compris le pied) améliorées en position déclive
Délai long de cicatrisation des lésions préexistantes
Capacités fonctionnelles
Dysfonction érectile

Tableau III : Anamnèse dans le cadre du bilan vasculaire.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

L'évaluation du statut fonctionnel du patient est indispensable dans le cadre du bilan vasculaire. En effet, une majorité de patients est asymptomatique et dépistée à un stade avancé de la maladie sans symptômes manifestes en raison d'une incapacité de déplacement sur une distance suffisamment longue (ex. : insuffisance cardiaque) et/ou diminution du seuil douloureux (ex. : neuropathie).

Ces patients avec une "AOMI masquée" sont souvent plus âgés, de sexe féminin et avec de multiples comorbidités [13]. Cela explique pourquoi certains patients "asymptomatiques" basculent rapidement dans les stades sévères de la maladie. Un exemple typique serait le sujet âgé, avec comorbidités, se présentant avec une nécrose d'orteil après une lésion banale de pédicure. Identifier ces sujets est important pour l'éducation thérapeutique "pied diabétique". Pour cette raison, avant l'évaluation de la claudication à l'effort, une évaluation clinique des capacités de marche est nécessaire et l'examen clinique devrait rechercher systématiquement la présence d'une neuropathie.

● Examen clinique

Malgré une faible sensibilité, l'examen clinique annuel systématique est recommandé. Au-delà de leur importance pour le diagnostic, les signes cliniques ont une valeur pronostique. La présence d'un souffle carotidien, d'une asymétrie tensionnelle, d'un souffle fémoral, sont des marqueurs indépendants de morbi-mortalité CV.

La palpation des pouls, malgré sa forte variabilité inter-observateur due à l'expérience clinique, à l'anatomie des reliefs et aux conditions d'examen, fait partie de l'examen clinique de routine recommandé chez tous les patients diabétiques [16]. L'absence d'au moins un pouls périphérique des membres inférieurs semble significativement associée à une incidence accrue d'événements CV majeurs, infarctus du myocarde, accidents

vasculaires cérébraux non fatals, décès CV, insuffisance cardiaque, décès toutes causes confondues, néphropathie, neuropathie périphérique et hospitalisations pour toute cause [17]. Cet examen doit être complété par une exploration plus large.

La mesure de l'index de pression systolique (IPS) doit faire partie intégrante de tout examen clinique vasculaire. Les recommandations sont plutôt en faveur de sa mesure (grade IIb). Sa mesure a été standardisée par un document de consensus [18]. L'intérêt principal de cette méthode diagnostique est sa large faisabilité, son caractère non invasif et son faible coût. Un IPS $\leq 0,90$ est considéré comme anormal et signe la présence d'une AOMI, avec une spécificité de 92 % et une sensibilité de 61 % [19]. Au-delà de l'évaluation du risque CV, l'IPS permet aussi de mieux cibler les patients à risque d'évolution locale défavorable et de mieux les orienter vers les programmes d'éducation thérapeutique du "pied à risque".

Chez certains patients diabétiques, notamment les plus âgés et/ou insuffisants rénaux (notamment les dialysés), l'IPS peut être anormalement élevé $> 1,40$, du fait d'une incompressibilité des artères jambières liée à la médiacalcose [18]. Cette entité correspond à la calcification de la couche médiale

des artères, rendant celles-ci progressivement incompressibles lors du gonflement du brassard pour la mesure de l'IPS. La médiacalcose est une pathologie distincte de l'athérosclérose, mais elle peut y être associée en masquant les lésions vasculaires sous-jacentes dans près de la moitié des cas. C'est pourquoi, en cas de forte suspicion d'atteinte artérielle et malgré des valeurs d'IPS élevées ou faussement rassurantes, des explorations complémentaires doivent être envisagées.

● Explorations biologiques

Les explorations biologiques standard doivent être élargies en fonction du profil du sujet (**tableau IV**).

● Explorations vasculaires

L'examen écho-Doppler est souvent utilisé comme examen complémentaire de première intention pour le dépistage et le diagnostic des pathologies vasculaires. Il permet le dépistage des lésions vasculaires asymptomatiques et la réévaluation du risque CV chez certains sujets [20].

L'exploration systématique de l'ensemble des axes vasculaires périphériques n'est pas recommandée en l'absence de point d'appel clinique, mais l'exploration

Tests de routine
Bilan lipidique : ● Cholestérol total, LDL-, HDL-cholestérol ● Triglycérides
Créatinine sérique et estimation de la clairance de la créatinine
Analyse urinaire : recherche protéinurie qualitative (bandelette urinaire), micro-albuminurie
Numération formule sanguine Uricémie
Tests complémentaires en fonction du profil du sujet
Lipoprotéine (a) si antécédents familiaux de décès CV prématuré
Protéinurie quantitative si bandelette urinaire positive

Tableau IV : Explorations biologiques dans le cadre du bilan vasculaire.

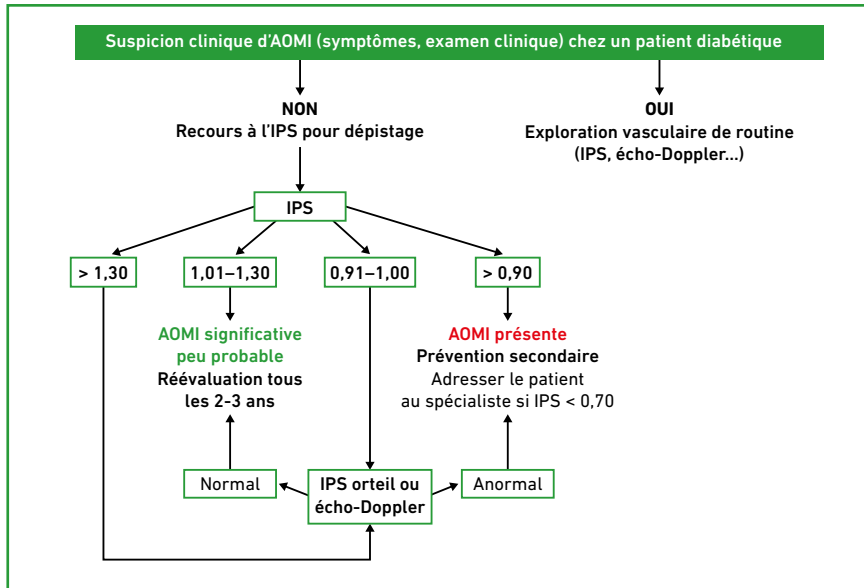


Fig. 1 : Algorithme de dépistage d'AOMI par IPS chez les diabétiques (recommandations ESC/EASD 2019 [6]).

ultrasonore des bifurcations fémorales et carotidiennes, d'abord difficile mais sièges électifs d'athérome, est conseillée (**tableau II**) par l'ESC/EASD.

Au niveau des membres inférieurs, un IPS $\leq 0,9$ conserve une bonne valeur diagnostique mais en cas d'IPS $\geq 1,4$, ou bien en cas d'IPS normal mais avec des symptômes suspects, celui-ci doit être complété par d'autres explorations, car un IPS élevé ou "pseudo-normal" lié à une rigidité anormale des parois (médiacalcoses) peut cacher des lésions obstructives qui peuvent être détectées soit par un écho-Doppler artériel étudiant les flux distaux, soit par la mesure de l'IPS d'orteil : cette fois, le numérateur sera la pression d'orteil, prise par un manchon adéquat. Un IPS d'orteil inférieur à 0,7 signale la présence d'une AOMI.

La **figure 1** présente l'intérêt de l'IPS et le recours éventuel à d'autres examens tels que recommandés par l'ESC/EASD [6].

Conclusion

Au-delà d'un examen clinique annuel complet, les recommandations récentes

sont plutôt en faveur d'explorations vasculaires chez les diabétiques, notamment si la découverte de lésions asymptomatiques peut modifier la stratégie de prise en charge, sans pour autant en avoir une preuve formelle à travers une étude randomisée. Au premier chef, l'exploration ultrasonore des bifurcations carotidiennes et fémorales permet de détecter des plaques d'athérome, classant ainsi le patient diabétique à très haut risque. La mesure de l'IPS s'intègre plus facilement dans l'examen clinique, pouvant être réalisée en médecine générale ou en milieu diabétologique dans le cadre d'une surveillance annuelle, après un peu d'entraînement afin que sa réalisation se fasse dans les règles avec des résultats fiables. La mesure de l'IPS (de cheville) peut être complétée par la mesure de l'IPS d'orteil et/ou d'un écho-Doppler artériel des membres inférieurs si un doute persiste.

La réalisation d'un écho-Doppler carotidien complet et systématique chez un diabétique n'est pas logique, à moins qu'un athérome important/diffus soit visualisé lors de l'imagerie de la bifurcation, en particulier si les caractéristiques du patient peuvent permettre d'envisager un geste de revascularisation

prophylactique en cas de sténose serrée. L'imagerie vasculaire et la découverte de plaques est notamment intéressante pour envisager une stratégie de prévention renforcée, avec notamment des seuils de LDL-cholestérol plus bas, et le recours plus facile aux nouveaux traitements anti-hyperglycémiques ayant fait la preuve de leur bénéfice en prévention cardiovasculaire. Le recours à un antiplaquettaire (notamment l'aspirine) en cas de découverte d'une plaque ou d'un IPS bas ne doit pas être systématique, faute de preuve tangible. Il peut être envisagé si le rapport bénéfice/risque est favorable.

BIBLIOGRAPHIE

1. SARWAR N, GAO P, SESHASAI SR *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010;375:2215-2222.
2. CRUIK MH, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 2015;116:1509-1526.
3. VAN DER FEEN C, NEIJENS FS, KANTERS SD *et al.* Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2002;19:366-370.
4. JUDE EB, OYIBO SO, CHALMERS N *et al.* Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes care*, 2001;24:1433-1437.
5. LACROIX P, ABOYANS V, CRUIK MH *et al.* Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med*, 2006;11:93-99.
6. COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
7. FERNÁNDEZ-FRIERA L, PEÑALVO JL, FERNÁNDEZ-ORTIZ A *et al.* Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*, 2015;131:2104-2113.

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

8. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association. 2019;37:11-34.
9. MUHLESTEIN JB, LAPPÉ 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.
10. LEFEVRE ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014;161:356-362. doi: 10.7326/M14-1333. *Erratum in: Ann Intern Med*. 2015 Feb 17;162(4):323. PMID: 25003392.
11. HIRT LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2014;45:702-706.
12. KEYHANI S, MADDEN E, CHENG EM *et al.* Risk Prediction Tools to Improve Patient Selection for Carotid Endarterectomy Among Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA Surg*, 2019;154:336-344.
13. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK MEL *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018;39:763-816.
14. BELCH J, MACCUISH A, CAMPBELL I *et al.*; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008;337:a1840.
15. CONSTANTINO MI, MOLYNEUX L, LIMACHER-GISLER F *et al.* Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2013;36:3863-3869.
16. MOWLAVI A, WHITEMAN J, WILHELM BJ *et al.* Dorsalis pedis arterial pulse: palpation using a bony landmark. *Postgraduate Medical Journal*, 2002;78:746-747.
17. MOHAMMEDI K, WOODWARD M, ZOUNGAS S *et al.* Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016;39:2270-2277.
18. ABOYANS V, CRIQUI MH, ABRAHAM P *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012;126: 2890-2909.
19. HERRAIZ-ADILLO Á, CAVERO-REDONDO I, ÁLVAREZ-BUENO C *et al.* The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2020:S0021-9150(20)30545-1.
20. VLACHOPOULOS C, XAPLANTERIS P, ABOYANS V *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 2015;241:507-532.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Où en est-on des essais de sécurité cardiovasculaire des traitements anti-hyperglycémiant ?

- Pour la plupart des sociétés savantes et des diabétologues, la metformine reste le traitement pharmacologique de première intention dans le diabète de type 2. Elle présente un effet neutre, voire potentiellement favorable, sur le plan CV.
- Les gliptines, l'exénatide et le lixisénatide, ainsi que les insulines glargine et degludec, ont un effet neutre sur le risque CV.
- Le liraglutide, le sémaglutide, le dulaglutide et l'albiglutide ainsi que trois gliflozines ont été associés à une réduction des MACE.
- Les seuls anti-hyperglycémiant ayant démontré une baisse de la mortalité CV sont le liraglutide et l'empagliflozine.
- La dapagliflozine et l'empagliflozine ont récemment démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité CV des patients avec une insuffisance cardiaque à FE réduite, avec des résultats chez les patients diabétiques similaires à ceux des patients non diabétiques.

Apport respectif du score de calcifications coronaires et du coroscan chez le patient diabétique asymptomatique

- Le score calcique coronaire chez le diabétique :
 - scanner sans injection d'iode ; très peu irradiant ; patient non à jeun ;
 - poursuite des hypoglycémiant oraux et notamment de la metformine ou de l'insuline ;
 - la prise des drogues antihypertensives ou antiangineuses (ex : bêtabloquants...) ne maquille pas les résultats.
- Le score calcique coronaire chez le diabétique :
 - détermine le risque cardiovasculaire et a une grande valeur pronostique ;
 - recommandé dans l'évaluation du risque d'événements coronaires chez les patients diabétiques asymptomatiques ;
 - non fait systématiquement chez tout diabétique, mais uniquement chez ceux à haut risque CV ;
 - répétition du SCC à 5 ans si le SCC initial est compris entre 1 et 100 ;
 - si SCC > 400 : réaliser un test d'ischémie provoquée à la recherche d'ischémie (IRM de stress ou échographie d'effort ou dobutamine, scintigraphie).

Dépistage vasculaire ciblé chez le patient diabétique asymptomatique : rationnel et conséquences cliniques

- Une grande partie des patients diabétiques de type 2 sont à haut/très haut risque cardiovasculaire. C'est aussi le cas des patients ayant un diabète de type 1 ancien, ayant d'autres facteurs de risque et/ou atteinte d'organes cibles. Leur prise en charge médicale doit être optimale.
- Le bilan vasculaire du patient diabétique doit être en premier lieu clinique. Cependant, le diagnostic d'une pathologie vasculaire, même asymptomatique (découverte de plaques carotidiennes ou index de pression systolique bas) permet la réévaluation du risque CV avec une adaptation optimale de la prise en charge médicale.

Cas cliniques en lipidologie

Une hypertriglycéridémie sévère



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et
Prévention des maladies cardiovasculaires,
Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP)
et Institut hospitalo-universitaire
cardiométabolique, PARIS.

■ Observation

Une patiente de 62 ans, sans antécédents notables, est adressée pour hypertriglycéridémie sévère et fluctuante malgré les conseils diététiques et un traitement par fibrates et oméga-3. Elle ne prend plus de médicaments.

Lors de la première consultation, l'interrogatoire ne révèle pas de déséquilibre diététique ni de consommation d'alcool. La pression artérielle est de 142/97 mmHg en consultation (normale en automesure). Le poids est de 59 kg pour une taille de 1,68 m, soit un IMC de 21 kg/m². Il n'y a pas de diabète (confirmé par une mesure normale de l'hémoglobine glyquée).

■ Bilan lipidique

Cholestérol total: 2,60 g/L;
HDL-c: 0,69 g/L; triglycérides: 4,60 g/L.
Apolipoprotéine B: 1,10 g/L;
Apolipoprotéine A1: 1,40 g/L.

■ Questions

- Comment interpréter ce bilan lipidique?
- Quelle(s) pourrai(en)t être la ou les causes de cette hypertriglycéridémie?
- Comment confirmer cette cause?
- Quel risque athérogène? Autre risque?
- Quel traitement proposer?

■ Commentaires et interprétation du bilan lipidique

- Le LDL n'est pas fourni par le laboratoire et le calcul par la formule de Friedewald n'est plus valide au-delà

de 4 g/L de triglycérides. L'évaluation du LDL-c se fait donc par la mesure du LDL-c (possible dans tous les laboratoires en inscrivant sur l'ordonnance "Exploration d'une anomalie lipidique avec mesure du LDL-c") ou l'apolipoprotéine B.

- L'augmentation des triglycérides est le plus souvent liée aux VLDL (hypertriglycéridémie de type IVL).

- Normalement, il existe une relation inverse entre triglycérides et HDL-c. Dans ce bilan, le HDL-c est élevé malgré une hypertriglycéridémie (**tableau I**).

Classification du taux de triglycérides à jeun (g/L)	
Normal	< 1,50
Limite	1,50-1,99
Élevé	2,00-4,99
Très élevé	≥ 5
Risque de pancréatite	> 10

Tableau I.

■ La cause de cette hypertriglycéridémie

La grande majorité des hypertriglycéridémies modérées sont liées à une augmentation des VLDL et sont des formes polygéniques aggravées ou non par des facteurs favorisants (diététique, poids, diabète, traitements comme la contraception, etc.).

L'histoire de cette patiente avec un poids normal, l'absence d'autre cause d'hypertriglycéridémie (diabète) et le HDL-c non bas sont évocateurs d'une consommation excessive d'alcool. La suspicion a été renforcée secondairement par l'augmentation du volume globulaire moyen

sur la numération formule sanguine. Les autres marqueurs biologiques de la consommation d'alcool (*carbohydrate deficient transferrine*), gamma-glutamyl-transférase (γGT), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) ont une sensibilité et une spécificité en général faibles car d'autres processus biologiques, sans lien avec la consommation d'alcool, peuvent influencer les résultats (en particulier les γGT sont élevées dans la plupart des hypertriglycéridémies et des stéatoses). De plus, des consommations répétées et importantes peuvent également ne pas être détectées chez certains sujets, la variabilité interindividuelle étant importante. Il peut donc être intéressant de répéter le dosage. Les consultations successives avec la patiente ont finalement confirmé la consommation d'alcool par l'interrogatoire.

■ Le rôle de l'alcool sur les lipides circulants

La consommation d'alcool entraîne de façon constante une augmentation du HDL-cholestérol. Cette augmentation est plus marquée chez l'homme que chez la femme. L'augmentation respective de chacune des fractions dépend de la quantité d'alcool absorbée: l'absorption

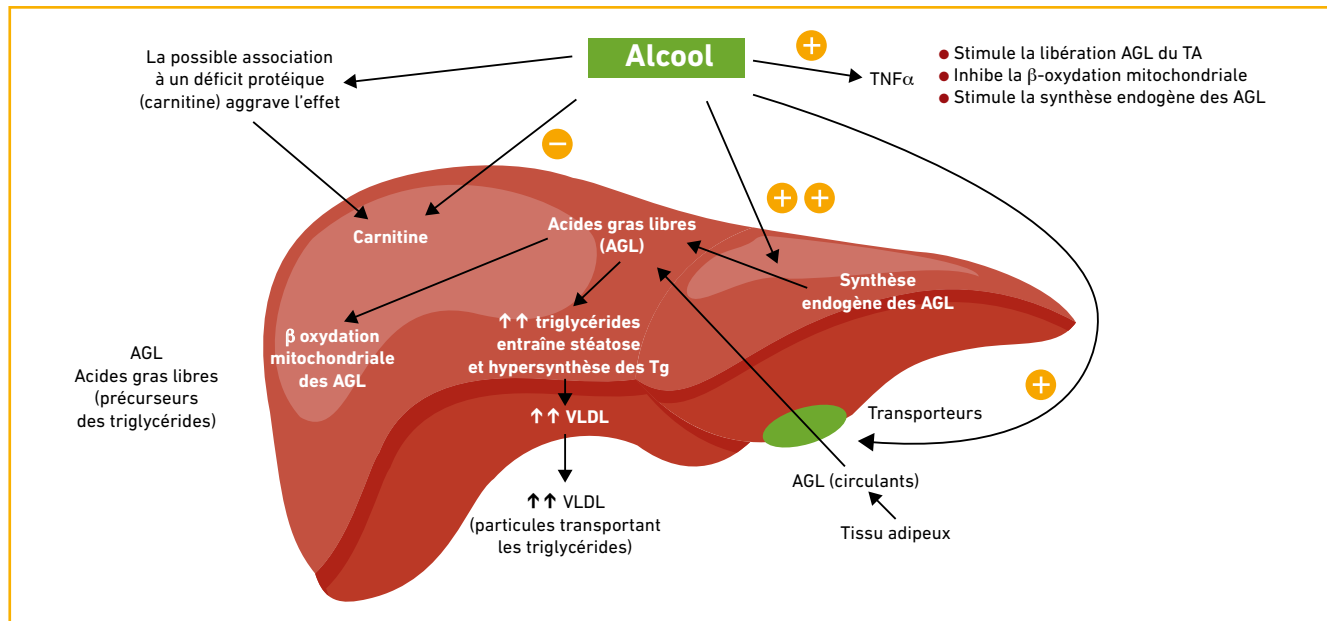


Fig. 1 : Effet de la consommation d'alcool sur le métabolisme des triglycérides.

importante de boissons alcoolisées augmente les deux fractions HDL2 et HDL3 alors que la consommation modérée d'alcool augmente surtout la fraction HDL3, plus pauvre en cholestérol.

La consommation d'alcool stimule la sécrétion d'apolipoprotéine A1 par les hépatocytes humains. Par ailleurs, l'alcool diminue l'activité de la CETP (*Cholesteryl Ester Transfert Protein*), qui est une enzyme clé permettant le transfert des esters de cholestérol des particules HDL vers les VLDL et les LDL. La réduction de son activité chez les buveurs excessifs peut donc contribuer à l'augmentation ou à la non-diminution du HDL-c habituellement observée avec l'hypertriglycéridémie.

L'effet de l'alcool sur les triglycérides est très variable. Il est probable que l'alcool soit un révélateur d'une hypertriglycéridémie polygénique. La charge génétique et le type des anomalies génétiques peuvent probablement expliquer que certains patients développent des hypertriglycéridémies majeures pour des consommations d'alcool qui seraient sans effet chez d'autres. Le mécanisme

de l'augmentation des triglycérides liée à l'alcool est résumé sur la **figure 1**.

En résumé, l'alcool augmente la synthèse des triglycérides (expliquant la stéatose) car cette augmentation est souvent plus importante que la synthèse des VLDL. L'augmentation des triglycérides intrahépatiques est elle-même la conséquence d'une hypersynthèse et d'un défaut de catabolisme des acides gras libres (AGL). L'alcool augmente le TNF α et d'autres facteurs inflammatoires qui contribuent à l'hypertriglycéridémie. Enfin, des déficits nutritionnels en protéines (et carnitine) peuvent aggraver le défaut de catabolisme, donc la stéatose et l'hypertriglycéridémie.

■ Les risques

Les risques d'une consommation d'alcool excessive sont, bien sûr, multiples. Les conséquences sur le métabolisme des lipides sont une stéatose avec ses complications possibles. Les conséquences d'une élévation majeure des triglycérides (> 10 g/L) sont la pancréatite aiguë. Dans ce cas, la pancréatite peut être favo-

risée à la fois par la consommation chronique d'alcool et par l'élévation majeure des triglycérides. Le risque d'athérosclérose est probablement faible (du fait de la grande taille des VLDL, donc de leur pénétration intimale possiblement faible), mais aucune donnée ne permet d'établir le rôle athérogène ou non des hypertriglycéridémies liées à l'alcool.

■ Le traitement

Il est en théorie simple puisque la réduction ou l'arrêt de la consommation excessive entraîne une normalisation des triglycérides. En pratique, il existe souvent une sensibilité croisée avec le fructose et la modération de la consommation en sucres est souvent associée. Il n'y a pas lieu de proposer de traitement médicamenteux chez cette patiente.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.

Revue générale

Quel traitement antiplaquettaire proposer au coronarien diabétique ?

RÉSUMÉ : La prise en charge du patient diabétique reste un véritable enjeu de santé publique. La population diabétique, en particulier diabétique de type 2, développera dans plus de 50 % des cas une maladie coronarienne. Elle est la première cause de décès chez ces patients. De plus, 30 % des syndromes coronariens aigus concernent des sujets diabétiques [1].



J. FERRARA, T. CUISSET, P. DEHARO
Service de Cardiologie, CHU Timone, MARSEILLE.

Il est établi que les patients diabétiques présentant un événement ischémique ont un risque de récurrence plus important que les patients coronariens non diabétiques avec un pronostic plus sombre. L'incidence élevée des événements ischémiques au cours du diabète de type 2 s'explique au niveau physiopathologique par l'association de plusieurs mécanismes aboutissant à un état prothrombotique (fig. 1) :

– une hyperactivité plaquettaire et une hypofibrinolyse entraînant une amélio-

ration de l'agrégation plaquettaire et une hypercoagulabilité ;

– une dysfonction endothéliale ;
– une moindre sensibilité des plaquettes aux antiagrégants "historiques" de type aspirine et clopidogrel.

Néanmoins, les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2017 [1] se sont positionnées sur le sujet. Elles recommandent d'adopter une stratégie similaire chez les patients diabétiques et chez les non-diabétiques,

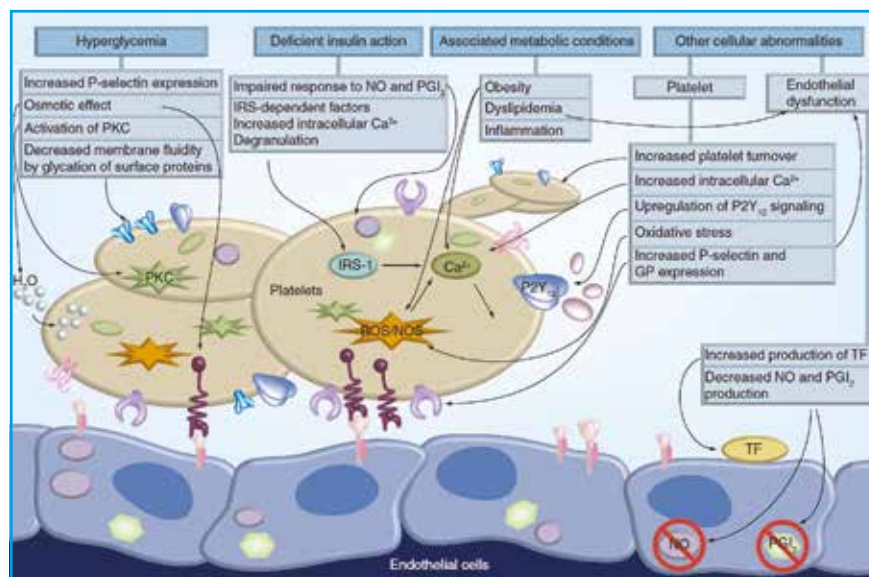


Fig. 1 : Mécanismes physiopathologiques de l'état prothrombotique chez le diabétique.

en considérant que le diabète de type 2 n'est pas un facteur suffisant à lui seul pour modifier la stratégie antiagrégante plaquettaire.

Cependant, à la lumière des dernières études que nous détaillerons plus avant, il semble nécessaire d'optimiser le traitement antiagrégant de cette population. De façon concomitante, l'équilibre du diabète et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire sont essentiels pour prévenir les récurrences d'événements ischémiques.

Rappel sur l'effet des traitements antiagrégants "historiques" chez le diabétique

1. Aspirine

Les patients diabétiques semblent moins sensibles à l'aspirine qu'une population non diabétique. Cela est expliqué par une accélération du *turn-over* plaquettaire qui aboutit à une efficacité immédiate de l'aspirine après la prise s'amendant rapidement. Le nyctémère n'est donc plus couvert. Il a été démontré qu'il existe un échappement nyctéméral au cycle de l'aspirine chez les patients porteurs d'une maladie coronarienne stable diabétique [2]. Cette variation circadienne ne semble pas sensible à la majoration des posologies d'aspirine [3]. La solution ne semble donc pas être d'augmenter mais plutôt de fractionner la prise d'aspirine. En effet, le fractionnement des doses d'aspirine en deux prises (toutes les 12 heures) permet d'assurer une inhibition plaquettaire biologiquement efficace [4].

2. Clopidogrel

Après l'instauration d'un traitement par clopidogrel à doses de charge (300 mg) au cours d'une angioplastie percutanée programmée, ou par clopidogrel en dose d'entretien (150 mg/j) après un syndrome coronarien aigu (SCA), il existe une résistance au clopidogrel avec des

taux d'agrégation plaquettaire supérieurs dans la population des patients diabétiques [5, 6]. L'explication de ce phénomène réside dans le métabolisme à plusieurs étapes du clopidogrel, avec notamment une dégradation hépatique qui est accélérée chez les patients diabétiques.

La solution pourrait donc être l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, de type inhibiteur du récepteur P2Y₁₂, ne passant pas par cette voie de catabolisme (voie des estérases). En effet, le prasugrel utilise lui aussi la voie des estérases, non pas pour cataboliser mais pour participer à la genèse de son métabolite actif. En revanche, le ticagrelor, lui, est directement actif et ne nécessite pas de métabolisme.

Nous allons donc maintenant nous intéresser à la pratique quotidienne en nous focalisant sur le syndrome coronarien chronique et les syndromes coronariens aigus.

Quid du syndrome coronarien chronique ?

L'antiagrégation plaquettaire dans le syndrome coronarien chronique (SCC) est désormais bien établie avec une bi-

antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel après une angioplastie coronaire suivie d'une mono-antiagrégation plaquettaire après 6 mois.

1. Évidence

La littérature nous permet principalement d'apporter des éléments de réponse sur la décision quant au choix de l'antiagrégant après cette période de 6 mois, le traitement le plus classiquement arrêté étant le Plavix pour laisser l'aspirine seule à vie. Néanmoins, sous aspirine, les patients diabétiques ont un taux de récurrence d'environ 20 % (fig. 2).

>>> Le sous-groupe de l'étude CHARISMA [7, 8], s'intéressant uniquement à la prévention secondaire, semblerait montrer que l'association aspirine + clopidogrel (comparée à aspirine + placebo) permettrait une réduction significative de la survenue de MACE. Il y avait dans cette sous-étude 30 % de patients diabétiques dans chaque groupe.

>>> Une sous-étude de l'étude CAPRIE [9, 10], dans une population similaire, a porté sur le bénéfice de l'utilisation du clopidogrel seul par rapport à l'aspirine seule en prévention secondaire dans une population diabétique ou non dia-

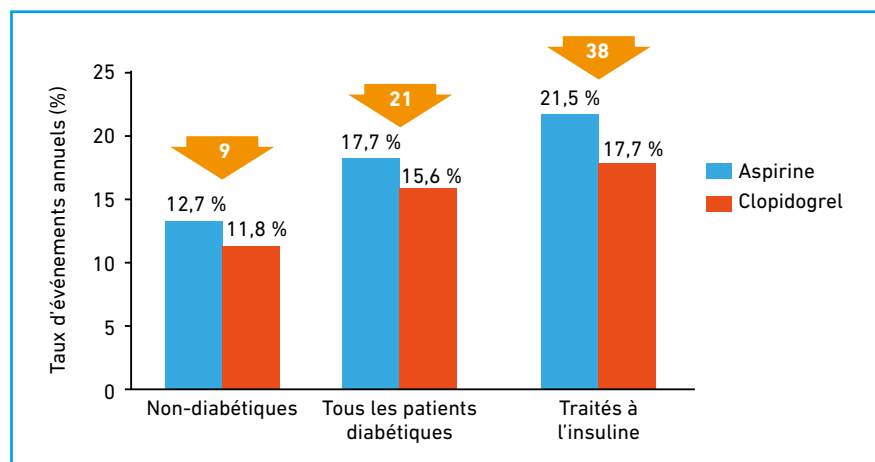


Fig. 2 : Nombre d'événements annuels (décès d'origine vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, réhospitalisation pour saignement ou ischémie) pour 1000 patients traités par clopidogrel au lieu de l'aspirine chez les patients non diabétiques, diabétiques, ou diabétiques insulino-requérants.

Revue générale

bétique. Le clopidogrel en monothérapie semblerait réduire de façon significative la survenue de MACE par rapport à l'aspirine en monothérapie (réduction absolue du risque 2,1 % ; $p = 0,042$), avec un bénéfice plus important chez les patients traités par insuline.

Par ailleurs, les données de la littérature manquent quant à l'utilisation des nouveaux antiagrégants plaquettaires de type ticagrelor ou prasugrel aussi bien dans la période post-angioplastie qu'au-delà de cette période.

>>> L'étude GLOBAL LEADERS [11] a porté sur l'administration d'aspirine + ticagrelor 1 mois suivie par 23 mois de ticagrelor seul par rapport à l'administration d'aspirine + ticagrelor ou clopidogrel.

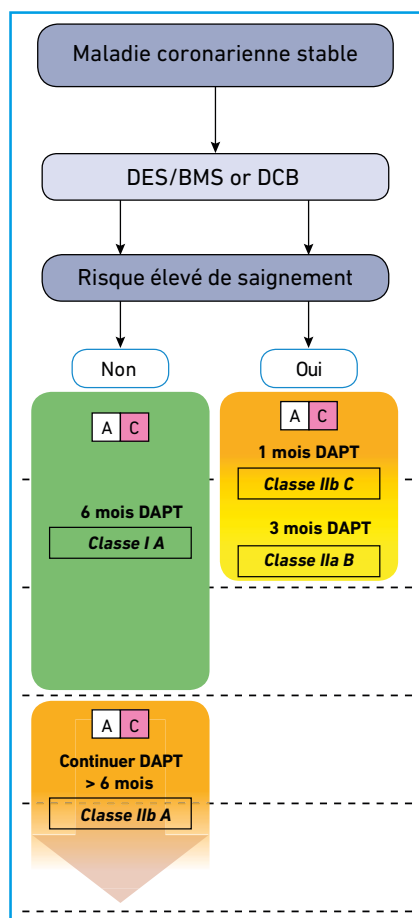


Fig. 3 : Recommandations ESC 2017 sur la stratégie antiagrégante dans la SCAD.

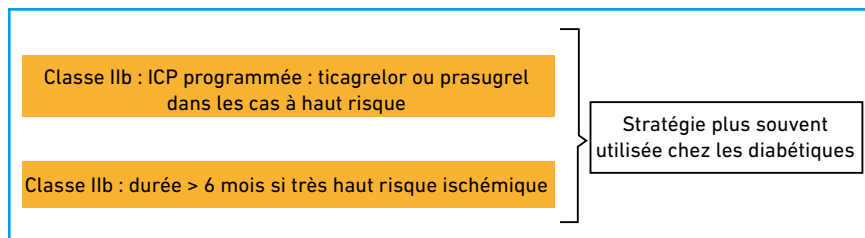


Fig. 4 : Stratégie antiagrégante possible, après évaluation du risque hémorragique, chez le patient diabétique.

rel 12 mois suivie par 12 mois d'aspirine seule après une angioplastie avec stent actif de dernière génération dans une population de syndromes coronariens chroniques ou de syndromes coronariens aigus. Il n'y a pas de supériorité de la première association sur la survenue du critère de jugement principal (décès toutes causes, apparition d'une onde Q), y compris dans la sous-population de patients diabétiques.

>>> L'étude ALPHEUS est actuellement en cours. Elle vise à évaluer l'efficacité du ticagrelor en comparaison au clopidogrel au cours d'une angioplastie coronaire programmée (syndrome coronarien chronique). Le critère de jugement principal est la survenue d'un épisode ischémique dans les 48 heures suivant la revascularisation ou au moment de la sortie (infarctus du myocarde de type 4). Le critère de jugement secondaire est la survenue d'un événement hémorragique dans le même temps en suivant la classification BARC.

2. Guidelines et pratique clinique

Les recommandations de l'ESC 2017 [1] préconisent une bithérapie par aspirine et Plavix pendant 6 mois après une angioplastie coronaire (classe I). Cette durée est modulable à 3 mois en cas de haut risque hémorragique (classe IIa) (fig. 3). Au-delà de cette période, une mono-antiagrégation plaquettaire devra être utilisée avec préférentiellement du clopidogrel après avoir réévalué le risque hémorragique.

En pratique, en cas de haut risque ischémique concernant les patients diabétiques, il est possible d'utiliser les

nouveaux antiagrégants plaquettaires après une angioplastie programmée ou une prolongation de la bithérapie par aspirine + clopidogrel entre 6 et 30 mois après estimation du risque hémorragique (fig. 4).

Quid du syndrome coronarien aigu ?

Dans le syndrome coronarien aigu (SCA), le dogme est de maintenir une bi-antiagrégation plaquettaire pendant 1 an. Cependant, cette durée est à mettre en balance avec le risque hémorragique et le risque ischémique, et ce d'autant plus que le diabète est déséquilibré (fig. 5).

1. Évidence concernant la durée de la bi-antiagrégation plaquettaire dans le SCA

>>> L'étude DAPT [12, 13] a comparé la poursuite d'une thiénopyridine après 12 mois associée à l'aspirine *versus* un placebo associé à l'aspirine chez des diabétiques et des non-diabétiques ayant fait un SCA. Il a été montré une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde à 30 mois dans la population générale.

>>> L'étude PEGASUS [14, 15] s'est intéressée à la prolongation de la bithérapie par ticagrelor au-delà de 12 mois. Elle a comparé à l'aspirine du ticagrelor 90 mg, du ticagrelor 60 mg, ou un placebo dans une population diabétique et une autre non diabétique. Il n'y a pas de différence significative dans le groupe diabétique et dans le groupe non diabétique à la poursuite d'un traitement par ticagrelor ($p = 0,99$).

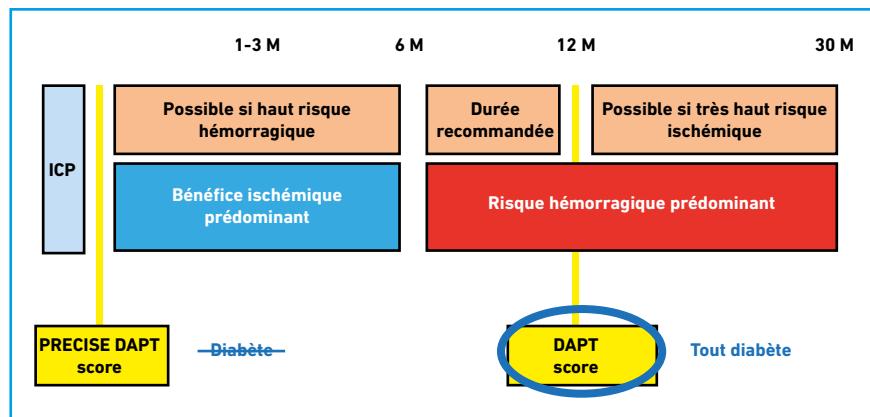


Fig. 5 : Durée de la bi-antiagrégation plaquettaire en fonction du risque hémorragique et ischémique.

2. Évidence concernant le type de bi-antiagrégation plaquettaire

Actuellement, une nouvelle stratégie se dégage : la stratégie de désescalade (*de-escalation*) dans le SCA en maintenant une bi-antiagrégation plaquettaire agressive (aspirine + ticagrelor ou prasugrel) pendant 1 mois (risque de thrombose de stent accrue)

suivie d'une bi-antiagrégation plaquettaire allégée jusqu'à 12 mois (aspirine + clopidogrel) comme l'a montré l'étude TOPIC (fig. 6) [16]. Cependant, dans cette étude, nous pouvons voir que la sous-population de patients diabétiques ne tirerait aucun bénéfice de celle-ci.

Nous retrouvons des résultats concordants dans l'étude TROPICAL-ACS [17].

Elle étudiait le bénéfice d'une désescalade en comparant deux groupes : un groupe aspirine + prasugrel en bithérapie pendant 12 mois par rapport à un groupe aspirine + P2Y₁₂ où la désescalade était dictée par un test d'agrégation plaquettaire.

Par ailleurs, les grandes études menées sur le ticagrelor (PLATO) [18] et le prasugrel (TRITON) [19] n'ont pas démontré de bénéfice particulier de l'association aspirine + clopidogrel *versus* aspirine + ticagrelor ou prasugrel dans la population diabétique comme nous le montre le **tableau I**, sans qu'il y ait pour autant plus de risques hémorragiques pour l'une ou l'autre des associations.

3. Guidelines

Les recommandations de l'ESC 2017 [1] préconisent, dans le SCA, une bithérapie antiagrégante avec une association aspirine + ticagrelor ou prasugrel pendant 12 mois (classe I). En fonction du

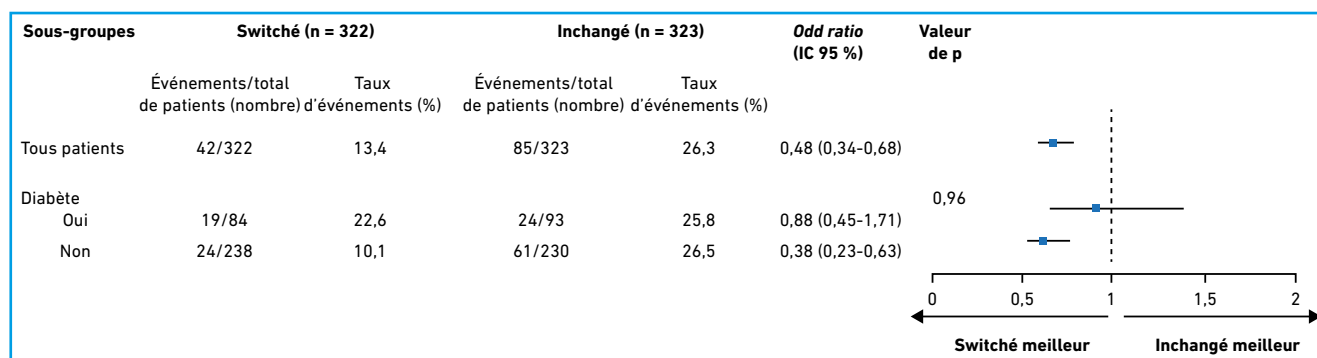


Fig. 6 : Stratégie de désescalade (*de-escalation*) chez le diabétique.

Essai	Patients (diabète/total)	Réglage	Bras traité	Critère principal d'efficacité	Événements chez les diabétiques	Risque de saignement des diabétiques
TRITON-TIMI 38	3 146/13 608	Patients SCA subissant une ICP	Aspirine + prasugrel vs aspirine + clopidogrel	Décès CV, IM non fatal ou AVC non fatal	12,2 % vs 17,0 % HR = 0,70 (0,58-0,85) p = 0,09	2,6 % vs 2,5 % HR = 1,06 (0,66-1,69) p = 0,29
PLATO	4 662/18 624	SCA	Aspirine + ticagrelor vs aspirine + clopidogrel	Décès CV, IM ou AVC	14,1 % vs 16,2 % HR = 0,88 (0,76-1,03) p = 0,49	14,1 % vs 14,8 % HR = 0,95

Tableau I : Études TRITON et PLATO chez le diabétique.

Revue générale

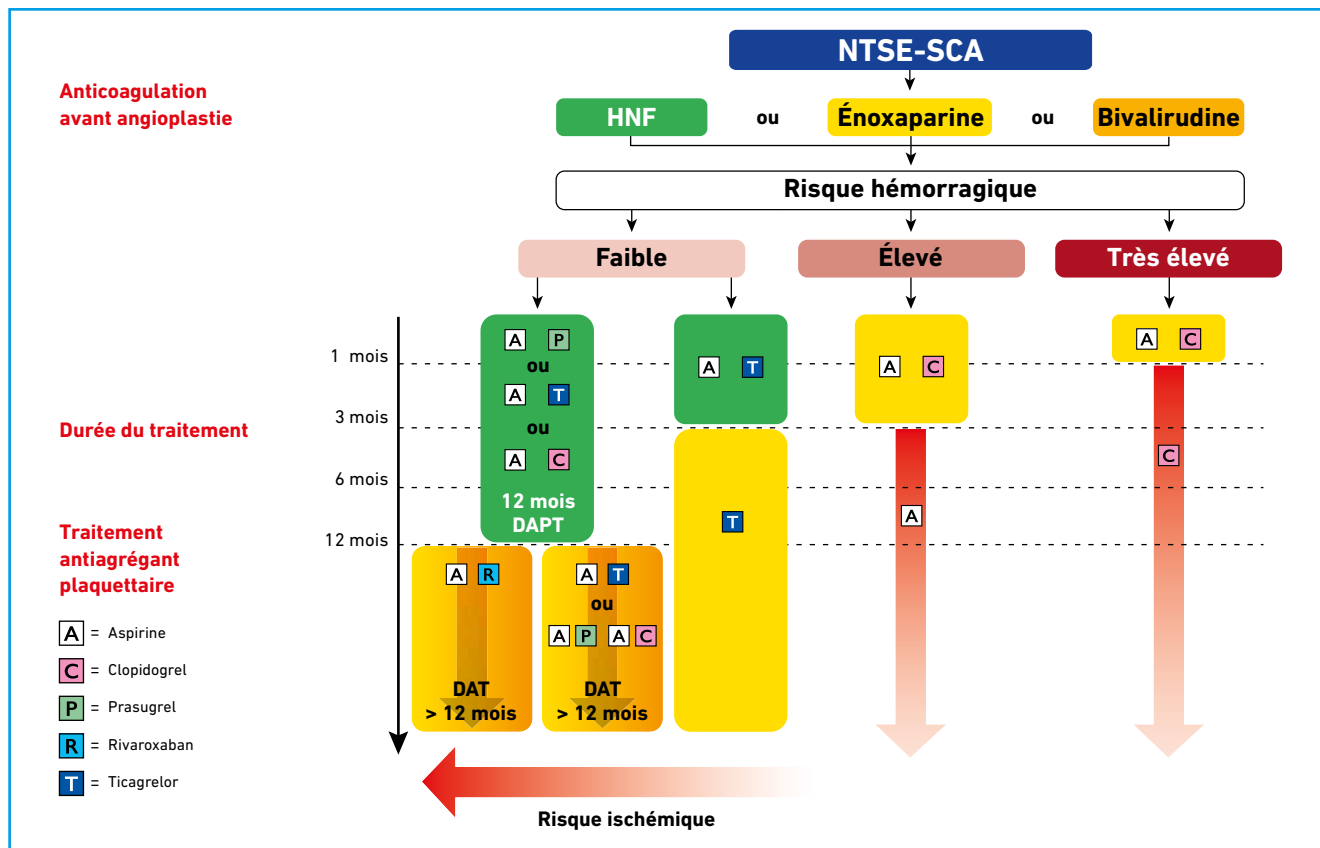


Fig. 7 : Algorithme pour le traitement antithrombotique des patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST bénéficiant d'une coronarographie.

risque hémorragique, la durée de la bithérapie pourra être abaissée à 6 mois (classe IIa). En revanche, en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou de risque ischémique élevé, le patient pourra bénéficier d'une stratégie plus prolongée (classe IIb) (fig. 7).

4. En pratique

Comme nous l'avons vu, grâce aux données solides de la littérature, il semble raisonnable de poursuivre la bithérapie 12 mois par aspirine + ticagrelor ou prasugrel chez le diabétique sans adopter de stratégie de

"de-escalation". Il faudra également, après évaluation personnalisée de la balance risque hémorragique et ischémique, privilégier une stratégie de bi-antiagrégation plus longue que 12 mois par aspirine + clopidogrel en évaluant systématiquement ces risques par des scores (fig. 8).

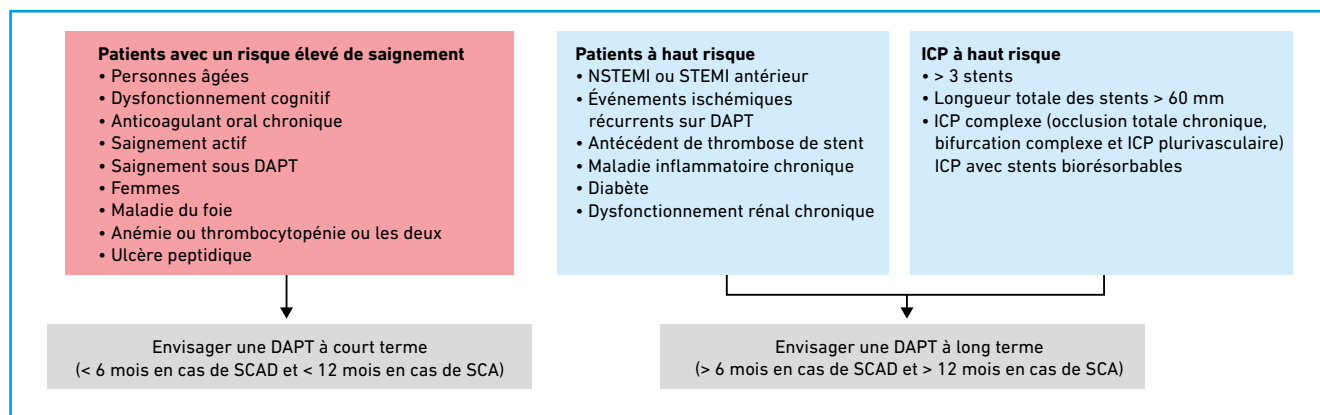


Fig. 8 : Résumé sur la prise en charge du patient diabétique [20].

POINTS FORTS

- Chez le patient diabétique, après un syndrome coronaire aigu, une prise d'aspirine (< 100 mg) toutes les 12 heures permet d'assurer une inhibition plaquettaire optimale en comparaison à une monoprise (< 100 mg).
- La voie des estérases a une activité augmentée chez le diabétique, ce qui explique un catabolisme accru du clopidogrel, posant la question d'un intérêt des nouvelles thérapies.
- Le clopidogrel semble avoir un bénéfice en prévention secondaire chez le patient diabétique porteur d'une maladie coronaire stable.
- La poursuite d'une bithérapie prolongée après 12 mois par aspirine + clopidogrel semble adaptée.
- Les antiagrégants de référence après un SCA chez le diabétique sont l'aspirine associée à du ticagrelor ou du prasugrel.

Fin 2019, l'étude THEMIS a montré l'absence d'intérêt de l'association aspirine + ticagrelor faible dose (60 mg 2 fois par jour) chez le patient diabétique et coronaire stable. Cependant, dans un sous-groupe de patients ayant bénéficié préalablement d'une revascularisation et bien toléré la bithérapie antiagrégante initialement (étude THEMIS-PCI), cette stratégie semble avoir un intérêt [21, 22].

■ Conclusion

Le diabète, en particulier de type 2, est un enjeu de santé publique dont la prévention est primordiale avec un respect strict des mesures hygiéno-diététiques et un contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans le syndrome coronarien chronique, après une angioplastie coronarienne, la bithérapie antiagrégante de type aspirine + clopidogrel est à continuer 6 mois, puis on proposera une mono-antiagrégation plaquettaire.

Dans le syndrome coronarien aigu, il faut poursuivre un traitement par aspirine et ticagrelor ou prasugrel pendant 12 mois.

Dans le syndrome coronarien aigu, après évaluation des risques hémorragiques et ischémiques, il est possible de prolonger la bi-antiagrégation plaquettaire après 12 mois, en remplaçant le ticagrelor ou le prasugrel par du clopidogrel.

Le cardiologue interventionnel doit donc être au centre de la discussion pour ces patients à haut risque ischémique, en évaluant également leur risque hémorragique, et ce en utilisant les scores à disposition.

L'aspirine tend à être remplacée par le Plavix en prévention secondaire avec un intérêt pour l'association aspirine + ticagrelor faible dose après évaluation du risque ischémique chez des patients déjà revascularisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European

Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018;39:213-260.

2. HENRY P, VERMILLET A, BOVAL B *et al.* 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*, 2011;105:336-344.
3. CURRENT-OASIS 7 Investigators, MEHTA SR, BASSAND JP *et al.* Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010;363:930-942.
4. DILLINGER JG, DRISSA A, SIDERIS G *et al.* Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2012; 164:600-606.e1.
5. ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E *et al.* Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005;54:2430-2435.
6. CUISSET T, HAMLOS M, DELRUE M *et al.* Adrenergic receptor polymorphisms and platelet reactivity after treatment with dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 2010;103:774-779.
7. BHATT DL, FOX KAA, HACKE W *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354:1706-1717.
8. BHATT DL, FLATHER MD, HACKE W *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1982-1988.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*, 1996;348:1329-1339.
10. BHATT DL, MARSO SP, HIRSCH AT *et al.* Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002;90:625-628.
11. VRANCKX P, VALGIMIGLI M, JÜNI P *et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:940-949.

Revue générale

12. MAURI L, KEREIAKES DJ, YEH RW *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
13. MEREDITH IT, TANGUAY JF, KEREIAKES DJ *et al.* Diabetes Mellitus and Prevention of Late Myocardial Infarction After Coronary *stenting* in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *Circulation*, 2016;133:1772-1782.
14. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015;372:1791-1800.
15. BHATT DL, BONACA MP, BANSILAL S *et al.* Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2732-2740.
16. CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017;38:3070-3078.
17. SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C *et al.* Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:1747-1757.
18. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361:1045-1057.
19. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357:2001-2015.
20. CUISSET T, VERHEUGT FWA, MAURI L. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary revascularisation. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:810-820.
21. BHATT DL, STEG PG, MEHTA SR *et al.* Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2019;394:1169-1180.
22. STEG PG, BHATT DL, SIMON T *et al.* Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:1309-1320.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

ECG du sportif: savoir distinguer le normal du pathologique

RÉSUMÉ : Les sociétés savantes européenne et française de cardiologie, ainsi que de nombreuses fédérations sportives recommandent la réalisation d'un ECG lors de la visite d'absence de contre-indication à la pratique du sport en compétition. Du fait d'un remodelage électrique en lien avec la pratique sportive, l'interprétation de l'ECG d'un athlète nécessite des compétences particulières.

Un document de consensus international a été publié récemment afin notamment de limiter les faux positifs à l'origine d'inquiétudes injustifiées pour les sportifs et sources de dépenses de santé supplémentaires. Cette mise au point vise à en résumer les points clés. Il convient de garder à l'esprit que l'ECG doit s'interpréter en fonction du contexte clinique, de l'histoire personnelle et familiale, et d'un examen clinique bien conduit.



F. SCHNELL

Service de Médecine du sport,
CHU Pontchaillou, RENNES.

■ L'ECG dans la visite d'absence de contre-indication à la pratique sportive en compétition

Les bienfaits d'une activité physique régulière sont largement démontrés, que ce soit en termes de diminution de la mortalité globale ou cardiovasculaire. Néanmoins, la pratique sportive intense, notamment en compétition, peut exposer un sujet à la survenue d'un accident aigu ou aggraver une pathologie préexistante. Le but de la visite d'absence de contre-indication est de dépister ces pathologies à risque avant la survenue d'un accident. Les principales causes de mort subite non traumatique chez les sportifs étant d'origine cardiovasculaires, un examen particulièrement attentif sur ce plan est nécessaire si l'on veut que cette visite soit efficace.

Les sociétés européenne (ESC) et française de cardiologie (SFC) recommandent la réalisation d'un ECG lors de la visite d'absence de contre-indication à la pratique sportive en compétition [1]. La réalisation d'un ECG est également

imposée dans la surveillance médicale des athlètes sur liste de haut niveau français et par un nombre important de fédérations sportives internationales pour leurs athlètes élités ou professionnels [2]. La justification qui sous-tend ces recommandations est que la réalisation d'un bilan comportant un ECG chez des athlètes âgés de 12 à 35 ans a permis de faire chuter la mort subite d'origine cardiovasculaire en Vénétie.

Par ailleurs, l'examen clinique réalisé sans ECG est très peu performant pour dépister une pathologie cardiovasculaire à risque de mort subite [3]. En effet, il a été démontré qu'un interrogatoire et un examen clinique seuls ne permettaient de dépister une telle anomalie qu'avec une sensibilité de 12 % *versus* 88 % s'ils étaient associés à un ECG. Chez ces sportifs, les pathologies recherchées sont des maladies congénitales qui, pour la plupart, entraînent une modification de l'ECG de repos.

La fréquence de réalisation d'un ECG est fixée par la SFC, de manière empirique, à un ECG tous les 3 ans de 12 à 20 ans, puis tous les 5 ans jusqu'à 35 ans [4]. La répé-

Revue générale

titution des ECG est recommandée devant une expression phénotypique pouvant n'apparaître que plus tardivement dans la vie [1]. Bien évidemment, en fonction de l'histoire familiale, de l'examen clinique ou d'éventuels symptômes, un ECG pourra être réalisé de manière plus précoce ou plus rapprochée. Chez l'athlète vétérinaire, un ECG est toujours conseillé dans le bilan initial par la Société européenne de cardiologie, la fréquence de sa répétition étant fonction de chaque cas particulier et du risque de coronaropathie [5].

Remodelage électrique du cœur d'athlète et faux positifs de l'ECG

Une des limites à la réalisation d'un dépistage systématique chez le sportif grâce à l'ECG est la présence de faux négatifs, mais surtout de trop nombreux faux positifs. En effet, la pratique sportive intense et régulière, de l'ordre de plus de 4 heures de sport intense par semaine [6], est à l'origine d'un remodelage car-

diacque électrique. Il est important de préciser que ce remodelage est inconstant. Les modifications physiologiques induites doivent être connues pour éviter de demander la réalisation d'examen complémentaire excessifs. En effet, cela risquerait d'entraîner un surcoût non négligeable pour la collectivité et de générer une inquiétude chez les sportifs.

Afin de limiter les erreurs d'interprétation, différentes classifications de l'ECG de l'athlète se sont succédées [6-10]. Chaque nouvelle classification a été implémentée par rapport à la précédente grâce aux études ayant démontré que telle ou telle variante de la normale n'était pas associée à une cardiopathie sous-jacente.

Dernière classification internationale d'interprétation d'un ECG de l'athlète [6]

Cette classification répertorie les modifications ECG comme :

– normales : ne nécessitant pas de bilan en l'absence de symptômes ou d'histoire

familiale de cardiopathie héréditaire ou de mort subite ;

– limites : ne nécessitant pas de bilan si elles sont présentes de manière isolée, mais nécessitant un bilan si au moins 2 de ces anomalies sont associées ;

– anormales : nécessitant une évaluation complémentaire à la recherche d'une pathologie cardiovasculaire pouvant être associée à une mort subite chez l'athlète (fig. 1).

1. Modifications ECG normales

Certaines modifications sont à considérer comme normales : c'est le cas du bloc de branche droit (BBD) incomplet. D'autres modifications sont à mettre sur le compte d'une hypertonie vagale : c'est le cas de la bradycardie sinusale, qui est considérée comme normale si la fréquence cardiaque (FC) est ≥ 30 battements par minute (bpm). Une arythmie respiratoire, un rythme ectopique atrial, ou jonctionnel avec des QRS fins et une FC < 100 bpm sont également normaux, tout comme un bloc atrioventriculaire de 1^{er} degré (BAV1) si le PR est < 400 ms, ou

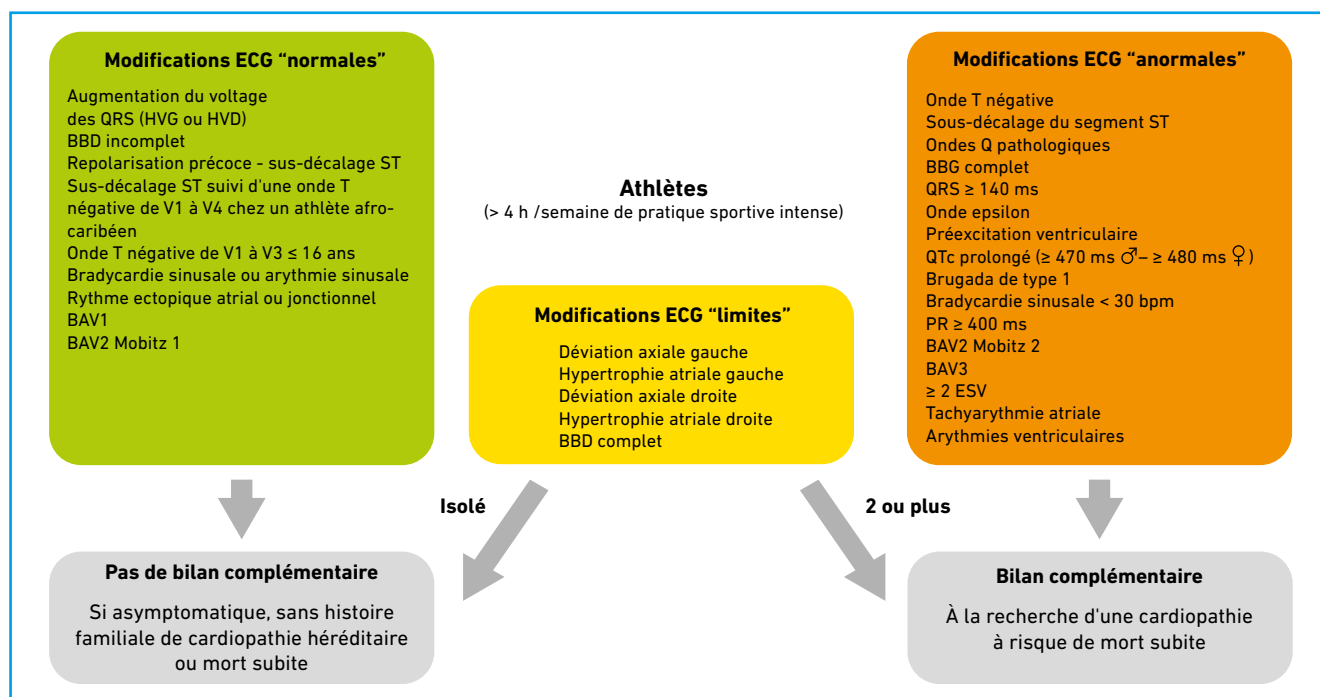


Fig. 1 : Résumé de la classification des modifications ECG de l'athlète. Adapté de [6].

un bloc atrioventriculaire de 2^e degré de type Mobitz 1.

Une repolarisation précoce est fréquemment rencontrée chez le sportif, avec une prévalence allant de 25 à 45 % chez l'athlète caucasien, et de 65 % chez l'athlète d'origine afro-caribéenne [11, 12]. La repolarisation précoce est définie par une surélévation du point J $\geq 0,1$ mV avec une élévation concave du segment ST. On peut également voir une onde J qui correspond à un crochetage ou un empâtement de la fin du QRS dans les dérivations inférieures et/ou latérales. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) ou droite (HVD) électrique isolée ne doit pas faire réaliser de bilan complémentaire.

Concernant la repolarisation, il est important de souligner que les ondes T peuvent être négatives en aVR, V1 et D3. Par ailleurs, une repolarisation de type juvénile avec des ondes T négatives de V1 à V3 peut se rencontrer chez les jeunes sportifs jusqu'à 16 ans inclus [13, 14]. En effet, ce type de repolarisation peut se rencontrer chez 10-15 % des adolescents caucasiens de 12 ans, chez 2,5 % des athlètes caucasiens de 14-15 ans,

mais seulement chez 0,1 % des athlètes caucasiens ≥ 16 ans ou pubères.

Outre l'effet de l'âge, il est important de prendre en compte l'effet de l'ethnie sur la repolarisation. En effet, un sus-décalage du segment ST suivi d'une onde T négative de V1 à V4 chez un athlète afro-caribéen est également à considérer comme normal (fig. 2). Cette variante est d'ailleurs retrouvée chez 13 % des ath-

POINTS FORTS

- L'activité physique intense et prolongée (> 4 heures de sport intense/semaine) peut entraîner un remodelage électrique d'origine physiologique.
- Outre l'activité physique (type, intensité, durée), il convient d'interpréter l'ECG en fonction de l'origine ethnique et de l'âge du sportif.
- Il est nécessaire de connaître les modifications physiologiques en lien avec la pratique sportive pour éviter, d'une part, les fausses réassurances et, d'autre part, la réalisation d'exams complémentaires injustifiés du fait d'une mauvaise interprétation.
- La dernière classification de l'ECG de l'athlète publiée en 2017 permet de repérer chez quel athlète des examens complémentaires sont recommandés (fig. 1).

lètes afro-caribéens, alors qu'elle n'est rencontrée que chez 4 % des sédentaires de même origine ethnique [12].

2. Modifications ECG limitées

Certaines particularités ECG nécessitent un bilan si au moins 2 d'entre elles sont présentes. Dans ce cas, il faudra en première intention réaliser une échocardiographie. C'est le cas pour un bloc de

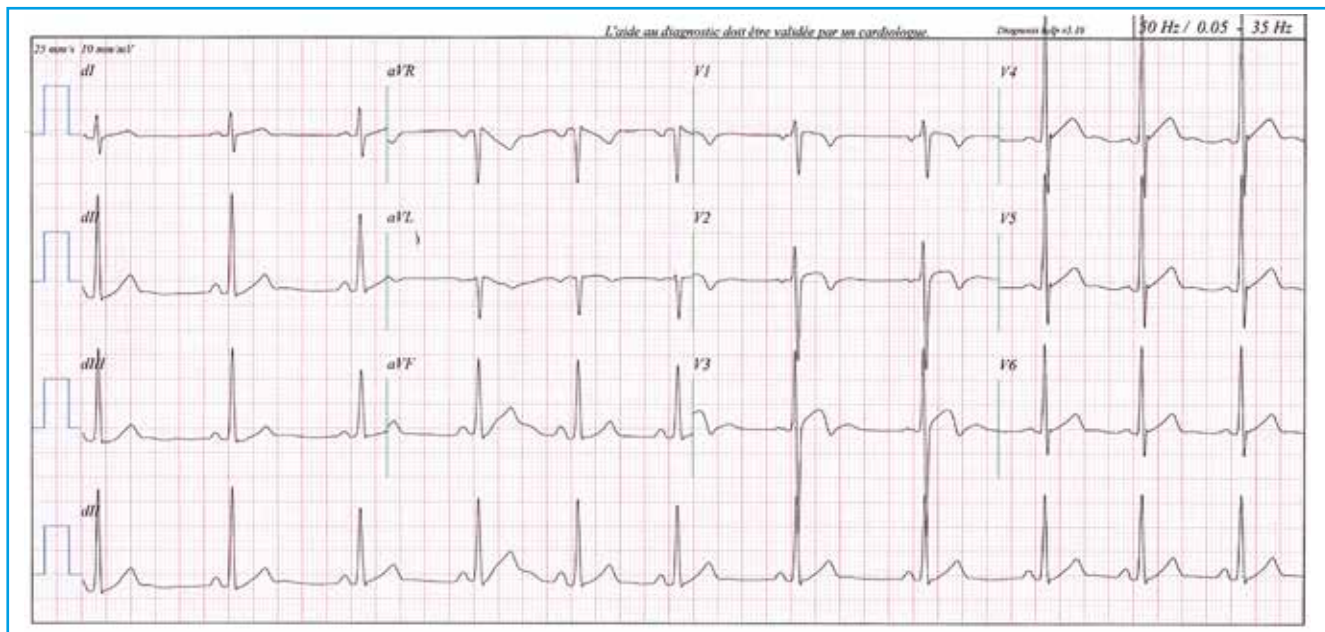


Fig. 2 : Exemple de repolarisation ECG normale pour un athlète d'origine afro-caribéenne.

Revue générale

branche droit complet entre 120 et 140 ms, une déviation de l'axe QRS gauche (axe entre -30° à -90°) ou droite ($> 120^\circ$), une hypertrophie atriale gauche (HAG) ou droite (HAD). Si les critères de l'HAD sont relativement classiques, avec une onde P $\geq 2,5$ mm en D2, D3 ou aVF, les critères sont plus restrictifs pour l'HAG, qui est définie par une onde P prolongée > 120 ms en D1 ou D2, avec une portion négative ≥ 1 mm en profondeur et ≥ 40 ms en durée en V1.

3. Modifications ECG anormales

● Troubles de la repolarisation

>>> Les ondes T négatives sont considérées comme anormales si elles atteignent une profondeur ≥ 1 mm et qu'elles sont présentes dans ≥ 2 dérivations contiguës (fig. 3) à l'exception :

- des dérivations aVR, D3 et V1 (de ce fait, des ondes T négatives en V1 et V2 ne nécessitent pas de bilan);
- de la repolarisation décrite précédemment chez l'athlète afro-caribéen;
- ou de la repolarisation de type juvénile.

>>> Un sous-décalage du segment ST est à considérer comme pathologique

s'il dépasse $\geq 0,5$ mm dans ≥ 2 dérivations contiguës.

Ces 2 groupes d'atypies doivent faire rechercher des cardiopathies morphologiques sous-jacentes, la plus fréquemment retrouvée étant la cardiopathie hypertrophique [15]. En fonction de la localisation des ondes T négatives, la cardiopathie sous-jacente peut varier : en cas d'ondes T négatives en latéral ou inféro-latéral, il conviendra d'éliminer une cardiopathie hypertrophique (CMH) ou dilatée (CMD), un ventricule gauche non compacté (VGNC), une dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) ou une myocardite. La présence d'une telle anomalie nécessite de réaliser une échocardiographie, une IRM myocardique systématique si l'échocardiographie est normale, un test d'effort et un Holter ECG ; un bilan familial est un élément intéressant. En l'absence d'anomalie, un suivi annuel pendant la durée de la carrière sportive de l'athlète est préférable [15].

En cas d'ondes T négatives dans le territoire antérieur, les pathologies retrouvées sont la DAVD et la CMD, il

convient donc d'ajouter au bilan précédent la recherche de potentiels tardifs. En cas d'ondes T négatives en inférieur ou de sous-décalage ST, le bilan peut être allégé avec uniquement la réalisation d'une échocardiographie. Une IRM sera réalisée en fonction de la suspicion clinique et des données échocardiographiques.

● Ondes Q pathologiques

Dans la nouvelle classification, les ondes Q pathologiques sont définies par le ratio Q/R $\geq 0,25$ et/ou si l'onde Q est ≥ 40 ms, dans au moins 2 dérivations (à l'exclusion de D3 et aVR). La présence d'une onde Q doit faire réaliser une échocardiographie et, selon le risque cardiovasculaire, faire rechercher une coronaropathie.

● Bloc de branche gauche complet et élargissement du QRS

Un élargissement significatif de la durée des QRS est également pathologique. Un bloc de branche gauche complet (BBGc) ainsi que des QRS ≥ 140 ms nécessitent une échocardiographie. La recherche

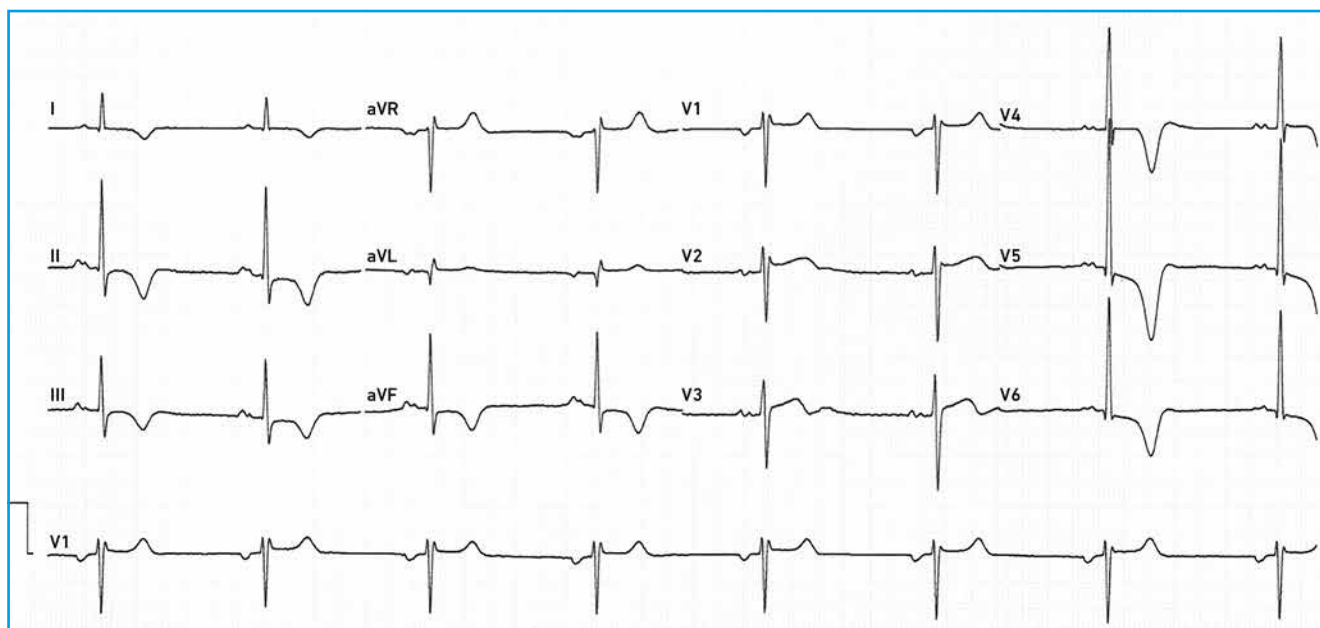


Fig. 3 : Exemple de repolarisation ECG pathologique.

d'une cardiopathie ischémique doit également être envisagée en fonction du terrain en cas de BBGc.

● Troubles conductifs

Si une bradycardie sinusale est assez banale, une FC < 30 bpm doit faire réaliser un bilan complémentaire. Il en est de même pour un BAV1 avec un PR ≥ 400 ms. Dans un premier temps, la réponse à l'effort doit être étudiée, notamment par la réalisation d'une exploration à l'effort. Il en est de même pour un BAV2 Mobitz 2 ou un BAV complet. Dans ces deux derniers cas, le test d'effort devra être complété par une échocardiographie à la recherche d'une cardiopathie morphologique.

● Troubles du rythme

La présence de ≥ 2 ESV sur un tracé de repos nécessite la réalisation d'une échocardiographie, d'un test d'effort et d'un Holter ECG de 24 heures. Si plus de 2 000 ESV ou des phénomènes de type tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) sont documentés, il faudra poursuivre les explorations à la recherche d'une pathologie myocardique. Ce même bilan devra être réalisé en cas d'arythmies ventriculaires complexes à l'ECG (bigéminisme, triplets ou TVNS). Les extrasystoles atriales isolées ne nécessitent pas de bilan. Néanmoins, en cas d'arythmie atriale, il faudra au minimum explorer le sujet par une échocardiographie, un test d'effort et un Holter ECG.

● Anomalies ECG pathognomoniques de cardiopathies rythmiques

>>> **Ondes epsilon** : les ondes epsilon sont pathognomoniques de la DAVD. Comme elles sont généralement visibles à un stade avancé, elles sont le plus souvent associées à d'autres anomalies telles que des ondes T négatives en antérieur. Les explorations à programmer en cas d'ondes epsilon doivent viser la recherche d'une DAVD.

>>> **Préexcitation ventriculaire** : il s'agit de l'association entre un PR court (< 120 ms), la présence d'une onde delta (crochetage de la partie initiale du QRS) et d'un QRS > 120 ms. Cette anomalie est en lien avec la présence d'une voie accessoire dont il convient de vérifier le caractère à risque. Un test d'effort peut suffire dans les rares cas où la préexcitation disparaît d'un battement sur l'autre lors de l'accélération de la fréquence cardiaque [16]. Dans les autres cas, une étude électrophysiologique est nécessaire pour stratifier le risque de cette voie accessoire. Dans tous les cas, la recherche d'une cardiopathie morphologique par échocardiographie est nécessaire.

>>> **Syndrome de Brugada** : un aspect ECG de type Brugada de type 1 n'est pas normal, il convient de stratifier le risque global du sportif.

>>> **Allongement de l'intervalle QT** : il existe des spécificités concernant l'intervalle QT chez le sportif. En effet, l'intervalle QT est prolongé par la pratique sportive [17]. Par ailleurs, la bradycardie sinusale fréquemment rencontrée chez les athlètes rend les formules de correction moins appropriées. La plus utilisée reste celle de Bazett ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$). La norme est donc différente chez le sédentaire et l'athlète, la valeur seuil de $QT_c \geq 480$ ms est retenue chez les athlètes féminines et celle de ≥ 470 ms chez les athlètes masculins. Si la FC est inférieure à 50 bpm, il est recommandé de répéter l'ECG à d'autres moments, notamment après 2 à 4 semaines de desentraînement. L'évaluation de la dynamique du QT doit également être réalisée, *via* la réponse à la mise en orthostatisme et/ou lors d'un test d'effort. Il faudra rechercher des causes secondaires telles que la prise de médicaments allongeant le QT et une hypokaliémie. En fonction de ces premiers éléments, des tests pharmacologiques ou génétiques peuvent être proposés.

■ Conclusion

Les connaissances concernant les modifications d'origine physiologique ont progressé sur les 10 dernières années. De ce fait, le nombre de faux positifs et les surcoûts qui en découlent ont considérablement diminué, rendant cet examen plus adapté à un dépistage systématique. Néanmoins, il faut garder à l'esprit les limites de cet examen, qui n'est pas bon dans le dépistage d'une coronaropathie, mais peut être normal même en cas de cardiopathie morphologie héréditaire. L'ECG doit donc toujours être interprété en tenant compte du contexte familial, des symptômes et de l'examen clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CORRADO D, PELLICIA A, BJORNSTAD HH *et al.* Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: consensus statement of the study group of sport cardiology of the working group of cardiac rehabilitation and exercise physiology and the working group of myocardial and pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005;516-524.
2. MONT L, PELLICIA A, SHARMA S *et al.* Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. *Eur J Prev Cardiol*, 2017;24:41-69.
3. ASIF IM, DREZNER JA. Sudden cardiac death and preparticipation screening: the debate continues-in support of electrocardiogram-inclusive preparticipation screening. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012;54:445-450.
4. CARRÉ F, BRION R, DOUARD H *et al.* Recommandations concernant le contenu du bilan cardiovasculaire de la visite de non contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans. Recommandations de la Société des cardiologues du sport.
5. BORJESSON M, URHAUSEN A, KOUIDI E *et al.* Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association

Revue générale

- of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011;18:446-458.
6. DREZNER JA, SHARMA S, BAGGISH A *et al*. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *Br J Sports Med*, 2017;51:704-731.
7. CORRADO D, PELLICCIA A, HEIDBUCHEL H *et al*. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*, 2010;31:243-259.
8. UBEROI A, STEIN R, PEREZ MV *et al*. Interpretation of the Electrocardiogram of Young Athletes. *Circulation*, 2011;124:746-757.
9. DREZNER JA, ACKERMAN MJ, ANDERSON J *et al*. Electrocardiographic interpretation in athletes: the "Seattle Criteria". *Br J Sports Med*, 2013;47:122-124.
10. SHEIKH N, PAPADAKIS M, GHANI S *et al*. Comparison of ECG criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*, 2014;129:1637-1649.
11. PAPADAKIS M, BASAVARAJIAH S, RAWLINS J *et al*. Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *Eur Heart J*, 2009;30:1728-1735.
12. PAPADAKIS M, CARRÉ F, KERVIO G *et al*. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J*, 2011;32:2304-2313.
13. CALÒ L, SPERANDII F, MARTINO A *et al*. Echocardiographic findings in 2261 peri-pubertal athletes with or without inverted T waves at electrocardiogram. *Heart*, 2015;101:193-200.
14. MIGLIORE F, ZORZI A, MICHELI P *et al*. Prevalence of cardiomyopathy in italian asymptomatic children with electrocardiographic T-Wave inversion at preparticipation screening. *Circulation*, 2012;125:529-538.
15. SCHNELL F, RIDING N, O'HANLON R *et al*. Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation*, 2015;131:165-173.
16. DAUBERT C, OLLITRAULT J, DESCAGES C *et al*. Failure of the exercise test to predict the anterograde refractory period of the accessory pathway in Wolff Parkinson White Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988;11:1130-1138.
17. FUNCK-BRENTANO C, JAILLON P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*, 1993;72:17B-22B.

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

■ Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre l'intérêt des différents types de mortalité en recherche clinique : mortalité toute cause ou mortalité spécifique ?



T. PEZEL
Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS ;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Et s'il n'existait pas qu'une seule façon de mourir ? Réduire la mortalité de nos patients en augmentant leur espérance de vie est probablement l'ultime objectif en recherche clinique. En effet, la mortalité s'est imposée en cardiologie comme l'un des critères de jugement de référence pour les études thérapeutiques et observationnelles pronostiques. Ainsi, dans le cadre d'une étude thérapeutique, réduire la récurrence d'infarctus du myocarde ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque c'est bien, mais réduire la mortalité toute cause ou la mortalité de cause cardiovasculaire, c'est encore mieux. Cependant, la définition de la mortalité en recherche clinique peut varier en fonction de la méthodologie de l'étude, avec des conséquences parfois importantes. Ainsi, l'objectif de cet article vise à présenter les points clés permettant d'évaluer la robustesse de la définition de la mortalité dans une publication. Ensuite, nous détaillerons les avantages et inconvénients à choisir un critère de type mortalité spécifique ou mortalité toute cause.

■ Définitions

Choisir la **mortalité toute cause** (*all-cause mortality*) comme critère de jugement revient à analyser l'ensemble des patients décédés lors de l'étude, sans distinction liée à la cause du décès. C'est le critère de jugement de mortalité **le plus robuste** car il y a peu de chance de se tromper dans l'évaluation d'un patient pour le classer entre "vivant" ou "décédé".

La **mortalité spécifique** en cardiologie correspond le plus souvent à la "mortalité cardiaque ou cardiovasculaire" (*car-*

diovascular mortality). Autrement dit, on analyse dans l'étude l'ensemble des **patients décédés de cause cardiaque ou cardiovasculaire**. Bien que le concept semble simple à appréhender de prime abord, il pose en réalité de véritables questions lors de la réalisation d'une étude.

En effet, **que signifie "mourir de cause cardiovasculaire" ?** Doit-on comptabiliser les décès après un infarctus du myocarde ? une insuffisance cardiaque aiguë ? une mort subite avec ou sans troubles du rythme ventriculaire ? après un AVC ischémique, hémorragique,

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

les deux ? après une poussée hypertensive ? ... En pratique, la définition même de la mortalité cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires qui la constituent peut significativement varier d'une étude à l'autre.

C'est pour cette raison qu'il existe même des **recommandations de "définitions des critères de jugements cardiovasculaires pour les études cliniques"**. Ainsi, la référence souvent citée que l'on peut retenir sont les *guidelines* américaines de l'ACC/AHA 2014 (Hicks KA *et al.* Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *JACC*, 2014). Cependant, un certain nombre d'études n'utilisent pas ces recommandations, et il nous faut dans ce cas rester très vigilants concernant la définition des critères de jugement fournie dans la partie "Méthodes" de ces articles.

Un outil puissant pour définir la mortalité toute cause : les registres nationaux et régionaux de mortalité

La façon la plus robuste de définir la mortalité toute cause est de se référer à un **registre régional, ou idéalement national de mortalité**. En effet, cela permet de s'amender du risque de biais lié aux perdus de vue, avec des patients qui ne répondent plus et pour lesquels on ne dispose pas de suivi clinique disponible.

En France, les chercheurs et épidémiologistes peuvent utiliser le **Registre national français des décès de l'Insee** (Institut national de la statistique et des études économiques) auquel on peut obtenir l'accès en vue de la réalisation d'une étude clinique. Il s'agit d'un registre mis à jour tous les mois avec un accès direct aux nom, prénom, date de naissance et commune de naissance des patients décédés depuis les années 1980. Ainsi, et après obtention de l'accord des comités éthiques et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil),

lorsqu'un chercheur souhaite utiliser ce registre pour renforcer la validité interne de son critère de jugement mortalité toute cause, il peut recouper sa base de données nominatives avec cette base de données de l'Insee. En pratique, ce n'est pas si simple que cela, car aucun logiciel n'est proposé par l'Insee pour faciliter ces recherches. Ainsi, lorsqu'on obtient l'accès au registre, il nous faut construire notre propre code sur un software dédié (R, python...), permettant ainsi de rechercher automatiquement les patients de notre étude parmi les dizaines de millions de lignes de décès répertoriés dans la base de données nationale. L'accès à la robustesse de ce critère mortalité toute cause n'est donc pas si simple que cela à obtenir en pratique.

Pourquoi préférer sur le plan méthodologique la "mortalité toute cause" à la "mortalité spécifique" ?

Tout l'intérêt de choisir un critère de type mortalité toute cause est que l'on **évite le risque de biais de classement de mesure**, toujours présent dans l'évaluation d'un critère de type mortalité spécifique. En effet, il n'est pas toujours simple de déterminer la cause d'un décès, *a fortiori* des décès extrahospitaliers. De plus, comme mentionné plus haut, on peut rajouter à cette difficulté des critères de définition de la mortalité spécifique souvent différents d'une étude à l'autre.

Par ailleurs, un autre intérêt majeur de la mortalité toute cause est de **permettre la prise en compte de décès d'apparence non spécifique mais qui sont en réalité bien liés à un problème d'origine cardiaque ou à un effet secondaire du traitement** donné. L'exemple classiquement donné est celui d'un décès, lors d'un accident de la route, lié à une syncope avec perte de connaissance sur arythmie ventriculaire, ou à une somnolence induite par le nouveau traitement. Un critère de mortalité cardiovasculaire n'intégrera jamais les décès lors d'un

accident de la route, alors même qu'un décès de cause cardiovasculaire peut exister comme nous venons de le voir...

Enfin, une dernière notion importante à mentionner est l'utilisation d'un critère de type "mortalité toute cause" **dans le cadre des essais cliniques randomisés**. Lorsqu'on évoque l'utilisation de la mortalité toute cause plutôt que de la mortalité spécifique, cela peut initialement faire craindre une perte de spécificité, et donc un risque de manquer de puissance pour montrer une différence de mortalité entre les deux groupes. Cependant, il n'en est rien, car **la randomisation assure a priori une comparabilité initiale des deux groupes** (même moyenne d'âge, même proportion d'insuffisants rénaux, même proportion de fumeurs...). On peut alors supposer que, si les deux groupes sont comparables en tous points en dehors de la nouvelle intervention, les deux groupes devraient avoir la même espérance de vie, avec une probabilité de mortalité toute cause similaire. De ce fait, **l'utilisation de la mortalité toute cause ne diminue pas la probabilité de montrer une différence liée à l'intervention entre les deux groupes**, si elle existe bien.

Qui, en pratique, détermine le critère de jugement mortalité dans les études ?

Lorsqu'il s'agit d'un **critère de mortalité toute cause** l'évaluation se fera par le médecin qui réalisera le certificat de décès ou l'un des investigateurs de l'étude. Cette évaluation peut d'ailleurs être réalisée en ouvert, signifiant que le médecin qui constate le décès peut parfaitement connaître le groupe auquel appartenait le patient (nouveau traitement ou contrôle). En effet, comme la mortalité toute cause est un critère de jugement dit "**objectif**", **il n'existe jamais de risque de biais de classement à l'évaluation en ouvert du critère de jugement**.

À l'opposé, en cas de **critère de type mortalité spécifique**, il existe bien un **risque**

de biais de classement si le médecin en charge de déterminer la cause de la mort connaît le groupe auquel appartenait le patient (nouveau traitement ou contrôle). Pour ce faire, il est de plus en plus indispensable, dans les grandes études randomisées, d'avoir recours à un **comité d'adjudication constitué d'experts indépendants**, en aveugle du groupe. C'est un point clé à relever lors de notre lecture de l'article car cela **renforce la validité interne** des résultats de l'étude sur ce critère.

Un outil puissant pour définir la mortalité spécifique : l'autopsie

Comme mentionné plus haut, la principale limite d'un critère de jugement principal de type mortalité spécifique est le risque de biais de classement de mesure correspondant à la difficulté de déterminer la cause de la mort dans la vraie vie. Une réponse possible, et de plus en plus pratiquée dans certaines grandes études, est l'**autopsie**.

Ainsi, si dans un article les auteurs précisent que le critère de mortalité cardiovasculaire repose sur la **réalisation systématique ou quasi systématique d'une autopsie**, cela constitue un point clé très important de l'étude permettant d'**augmenter la fiabilité des résultats en réduisant le risque de biais de classement de mesure**.

Limite de la "mortalité toute cause"

Nous venons de voir que la mortalité toute cause est **incontestablement l'un des critères de jugement les plus**

robustes, a fortiori, lorsqu'il repose sur l'accès à un registre national de décès. Cela signifie que le résultat mesuré sur la différence est très fiable ("le nouveau médicament diminue bien à coup sûr la mortalité"). Le problème n'est donc pas lié à la validité interne de la mesure – elle est excellente – mais à son interprétation.

En effet, une fois que l'on a montré que le nouveau traitement permet de diminuer la mortalité cause, **comment l'expliquer et quelles conséquences en déduire ?**

Il est parfois surprenant de découvrir qu'un nouveau traitement prescrit initialement pour limiter la progression d'événements cardiovasculaires permet en réalité de diminuer la mortalité toute cause à travers un mécanisme d'action sans rapport avec le système cardiovasculaire. Ainsi, rappelons-nous l'**étude CANTOS** publiée dans le *NEJM* en 2017 qui évaluait l'efficacité du canakinumab, un antagoniste de l'interleukine 1 bêta, dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en prévention secondaire avec maladie coronaire connue. La grande surprise de cette étude était une réduction significative de la survenue du cancer du poumon dans le groupe traité par canakinumab. Dans cette étude, la réduction de mortalité toute cause n'est donc pas simple à évaluer, car liée à la fois à l'effet cardiovasculaire de la molécule, mais aussi à l'effet anti-cancérigène de ce nouveau traitement.

Conclusion

La **mortalité** est probablement l'un des critères de jugement les plus importants dans les études de cardiologie. Cet

article avait comme objectif de discuter des deux grands types de mortalité, toute cause ou cardiovasculaire, en les opposant pour en comprendre les différences. Cependant, **il est important de souligner que l'on peut bien sûr mesurer les deux et les associer dans une même étude !**

Ainsi, il est recommandé dans les études observationnelles de privilégier au maximum l'évaluation de la mortalité toute cause, sachant qu'il sera toujours possible de compléter ensuite les analyses de l'étude en évaluant la mortalité cardiovasculaire pour affiner le message.

POUR EN SAVOIR PLUS

- HICKS KA, TCHENG JE, BOZLURT B *et al.* 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:403-469.
- RIDKER PM, EVERETT B, THUREN T *et al.* CANTOS study. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1119-1131.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. *Paris, édition Estem-Vuibert*. Septembre 2020 ; 5^e édition.

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa® 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.

