

## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 31 mars 2023

Par **Antoine MACIA**

**Le rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique asymptomatique**

Thèse dirigée par le Docteur Marouane Boukhris

Examineurs :

M. le Professeur Victor Aboyans, PU-PH

M. le Docteur Marouane Boukhris, PH

M. le Professeur Patrice Viot, PUPH

M. le Docteur Laurence Salle, MCU-PH

M. le Docteur Nicolas Dupire, CCA

Président et Juge

Directeur de thèse et Juge

Juge

Juge

Juge





## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 31 mars 2023

Par Antoine MACIA

**Le rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique asymptomatique**

Thèse dirigée par le Docteur Marouane Boukhris

Examineurs :

M. le Professeur Victor Aboyans, PU-PH

M. le Docteur Marouane Boukhris, PH

M. le Professeur Patrice Viot, PUPH

M. le Docteur Laurence Salle, MCU-PH

M. le Docteur Nicolas Dupire, CCA

Président et Juge

Directeur de thèse et Juge

Juge

Juge

Juge



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>ABOYANS</b> Victor         | CARDIOLOGIE                                  |
| <b>ACHARD</b> Jean-Michel     | PHYSIOLOGIE                                  |
| <b>AJZENBERG</b> Daniel       | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                   |
| <b>ALAIN</b> Sophie           | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                      |
| <b>AUBARD</b> Yves            | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                      |
| <b>AUBRY</b> Karine           | O.R.L.                                       |
| <b>BALLOUHEY</b> Quentin      | CHIRURGIE INFANTILE                          |
| <b>BERTIN</b> Philippe        | THERAPEUTIQUE                                |
| <b>CAIRE</b> François         | NEUROCHIRURGIE                               |
| <b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis  | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET<br>TRAUMATOLOGIQUE |
| <b>CLAVERE</b> Pierre         | RADIOTHERAPIE                                |
| <b>CLEMENT</b> Jean-Pierre    | PSYCHIATRIE D'ADULTES                        |
| <b>CORNU</b> Elisabeth        | CHIRURGIE THORACIQUE ET<br>CARDIOVASCULAIRE  |
| <b>COURATIER</b> Philippe     | NEUROLOGIE                                   |
| <b>DAVIET</b> Jean-Christophe | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION         |
| <b>DESCAZEAUD</b> Aurélien    | UROLOGIE                                     |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>DES GUETZ</b> Gaëtan            | CANCEROLOGIE                                      |
| <b>DRUET-CABANAC</b> Michel        | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                      |
| <b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine   | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)                    |
| <b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure         | MEDECINE INTERNE                                  |
| <b>FAUCHER</b> Jean-François       | MALADIES INFECTIEUSES                             |
| <b>FAVREAU</b> Frédéric            | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| <b>FEUILLARD</b> Jean              | HEMATOLOGIE                                       |
| <b>FOURCADE</b> Laurent            | CHIRURGIE INFANTILE                               |
| <b>GAUTHIER</b> Tristan            | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                           |
| <b>GUIGONIS</b> Vincent            | PEDIATRIE   |
| <b>HANTZ</b> Sébastien             | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           |
| <b>HOUETO</b> Jean-Luc             | NEUROLOGIE  |
| <b>JACCARD</b> Arnaud              | HEMATOLOGIE                                       |
| <b>JACQUES</b> Jérémie             | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE                  |
| <b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile | IMMUNOLOGIE                                       |
| <b>JESUS</b> Pierre                | NUTRITION   |
| <b>JOUAN</b> Jérôme                | CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE                |
| <b>LABROUSSE</b> François          | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| <b>LACROIX</b> Philippe            | MEDECINE VASCULAIRE                               |
| <b>LAROCHE</b> Marie-Laure         | PHARMACOLOGIE CLINIQUE                            |
| <b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne      | PEDIATRIE   |
| <b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique    | HEPATOLOGIE                                       |
| <b>LY</b> Kim                      | MEDECINE INTERNE                                  |
| <b>MABIT</b> Christian             | ANATOMIE  |
| <b>MAGNE</b> Julien                | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| <b>MAGY</b> Laurent                | NEUROLOGIE  |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain       | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE                            |
| <b>MARIN</b> Benoît                  | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| <b>MARQUET</b> Pierre                | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                        |
| <b>MATHONNET</b> Muriel              | CHIRURGIE DIGESTIVE                               |
| <b>MELLONI</b> Boris                 | PNEUMOLOGIE                                       |
| <b>MOHTY</b> Dania                   | CARDIOLOGIE                                       |
| <b>MONTEIL</b> Jacques               | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE                 |
| <b>MOUNAYER</b> Charbel              | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                   |
| <b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie       | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                       |
| <b>NUBUKPO</b> Philippe              | ADDICTOLOGIE                                      |
| <b>OLLIAC</b> Bertrand               | PEDOPSYCHIATRIE                                   |
| <b>PARAF</b> François                | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE              |
| <b>PLOY</b> Marie-Cécile             | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           |
| <b>PREUX</b> Pierre-Marie            | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| <b>ROBERT</b> Pierre-Yves            | OPHTALMOLOGIE                                     |
| <b>ROUCHAUD</b> Aymeric              | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                   |
| <b>SALLE</b> Jean-Yves               | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION              |
| <b>STURTZ</b> Franck                 | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| <b>TCHALLA</b> Achille               | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT           |
| <b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  |
| <b>TOURE</b> Fatouma                 | NEPHROLOGIE                                       |
| <b>VALLEIX</b> Denis                 | ANATOMIE  |
| <b>VERGNENEGRE</b> Alain             | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| <b>VERGNE-SALLE</b> Pascale          | THERAPEUTIQUE                                     |

|                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| <b>VIGNON</b> Philippe  | REANIMATION             |
| <b>VINCENT</b> François | PHYSIOLOGIE             |
| <b>YARDIN</b> Catherine | CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE |

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>BRIE</b> Joël        | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE |
| <b>KARAM</b> Henri-Hani | MEDECINE D'URGENCE                        |
| <b>MOREAU</b> Stéphane  | EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE                    |

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie    | CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE                     |
| <b>COUVE-DEACON</b> Elodie    | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                     |
| <b>DELUCHE</b> Elise          | CANCEROLOGIE                                |
| <b>DUCHESNE</b> Mathilde      | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES         |
| <b>DURAND</b> Karine          | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>ESCLAIRE</b> Françoise     | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>FAYE</b> Pierre-Antoine    | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
| <b>FREDON</b> Fabien          | ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE             |
| <b>LALOZE</b> Jérôme          | CHIRURGIE PLASTIQUE                         |
| <b>LE GUYADER</b> Alexandre   | CHIRURGIE THORACIQUE ET<br>CARDIOVASCULAIRE |
| <b>LIA</b> Anne-Sophie        | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
| <b>RIZZO</b> David            | HEMATOLOGIE                                 |
| <b>TERRO</b> Faraj            | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                  |

**P.R.A.G.**

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| <b>GAUTIER</b> Sylvie | ANGLAIS |
|-----------------------|---------|

### **Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps**

**SALLE** Laurence  
ENDOCRINOLOGIE  
(du 01-09-2021 au 31-08-2022)

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER** Nathalie  
(Responsable du département de Médecine  
Générale)

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**HOUDARD** Gaëtan  
(du 01-09-2019 au 31-08-2022)

**LAUCHET** Nadège  
(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

**SEVE** Léa  
(du 01-09-2021 au 31-08-2024)

### **Professeurs Emérites**

**ADENIS** Jean-Paul  
du 01-09-2017 au 31-08-2021

**ALDIGIER** Jean-Claude  
du 01.09.2018 au 31.08.2022

**BESSEDE** Jean-Pierre  
du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BUCHON** Daniel  
du 01-09-2019 au 31-08-2022

**DARDE** Marie-Laure  
du 01-09-2021 au 31-08-2023

**DESSPORT** Jean-Claude  
du 01-09-2020 au 31-08-2022

**MERLE** Louis  
du 01.09.2017 au 31.08.2022

**MOREAU** Jean-Jacques  
du 01-09-2019 au 31-08-2022

**TREVES** Richard  
du 01-09-2020 au 31-08-2022

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole  
du 01-09-2018 au 31-08-2021

**VALLAT** Jean-Michel  
du 01.09.2019 au 31.08.2022

**VIROT** Patrice  
du 01.09.2018 au 31.08.2022



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

|                                  |                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>APPOURCHAUX</b> Evan          | ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE      |
| <b>BUSQUET</b> Clémence          | HEMATOLOGIE                       |
| <b>HAZELAS</b> Pauline           | BIOCHIMIE                         |
| <b>DUPONT</b> Marine             | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE            |
| <b>DURIEUX</b> Marie-Fleur       | PARASITOLOGIE                     |
| <b>LABRIFFE</b> Marc             | PHARMACOLOGIE                     |
| <b>LADES</b> Guillaume           | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |
| <b>LOPEZ</b> Stéphanie           | MEDECINE NUCLEAIRE                |
| <b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury | ANESTHESIE REANIMATION            |
| <b>MEYER</b> Sylvain             | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE   |
| <b>MONTMAGNON</b> Noëlie         | ANESTHESIE REANIMATION            |
| <b>PASCAL</b> Virginie           | IMMUNOLOGIE CLINIQUE              |
| <b>PLATEKER</b> Olivier          | ANESTHESIE REANIMATION            |
| <b>ROUX-DAVID</b> Alexia         | ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE      |

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| <b>ALBOUYS</b> Jérémie      | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| <b>ARGOULON</b> Nicolas     | PNEUMOLOGIE               |
| <b>ASLANBEKOVA</b> Natella  | MEDECINE INTERNE          |
| <b>AVRAM</b> Ioan           | NEUROLOGIE VASCULAIRE     |
| <b>BEAUJOUAN</b> Florent    | CHIRURGIE UROLOGIQUE      |
| <b>BERRAHAL</b> Insaf       | NEPHROLOGIE               |
| <b>BLANQUART</b> Anne-Laure | PEDIATRIE (REA)           |
| <b>BOGEY</b> Clément        | RADIOLOGIE                |
| <b>BONILLA</b> Anthony      | PSYCHIATRIE               |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>BOSCHER</b> Julien               | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| <b>CAUDRON</b> Sébastien            | RADIOLOGIE                                |
| <b>CAYLAR</b> Etienne               | PSYCHIATRIE ADULTE                        |
| <b>CENRAUD</b> Marie                | NEUROLOGIE                                |
| <b>CHAUBARD</b> Sammara             | HEMATOLOGIE                               |
| <b>CHAUVET</b> Romain               | CHIRURGIE VASCULAIRE                      |
| <b>CHROSCIANY</b> Sacha             | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE                    |
| <b>CURUMTHAULEE</b> Faiz            | OPHTALMOLOGIE                             |
| <b>DARBAS</b> Tiffany               | ONCOLOGIE MEDICALE                        |
| <b>DESCHAMPS</b> Nathalie           | NEUROLOGIE                                |
| <b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain  | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| <b>DOUSSET</b> Benjamin             | CARDIOLOGIE                               |
| <b>DUPIRE</b> Nicolas               | CARDIOLOGIE                               |
| <b>FESTOU</b> Benjamin              | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES       |
| <b>FIKANI</b> Amine                 | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE  |
| <b>FORESTIER</b> Géraud             | RADIOLOGIE                                |
| <b>GEYL</b> Sophie                  | GASTROENTEROLOGIE                         |
| <b>GIOVARA</b> Robin                | CHIRURGIE INFANTILE                       |
| <b>GUILLAIN</b> Lucie               | RHUMATOLOGIE                              |
| <b>LAGOUEYTE</b> Benoit             | ORL                                       |
| <b>LAUVRAY</b> Thomas               | PEDIATRIE                                 |
| <b>LEMNOS</b> Leslie                | NEUROCHIRURGIE                            |
| <b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys      | RADIOTHERAPIE                             |
| <b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE                   |
| <b>PARREAU</b> Simon                | MEDECINE INTERNE                          |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>PIRAS</b> Rafaela            | MEDECINE D'URGENCE   |
| <b>RATTI</b> Nina               | MEDECINE INTERNE   |
| <b>ROCHER</b> Maxime            | OPHTALMOLOGIE  |
| <b>SALLEE</b> Camille           | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  |
| <b>SANCHEZ</b> Florence         | CARDIOLOGIE  |
| <b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion | MEDECINE GERIATRIQUE   |
| <b>SERY</b> Arnaud              | ORL  |
| <b>TARDIEU</b> Antoine          | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  |
| <b>THEVENOT</b> Bertrand        | PEDOPSYCHIATRIE  |
| <b>TORDJMAN</b> Alix            | GYNECOLOGIE MEDICALE   |
| <b>TRICARD</b> Jérémy           | CHIRURGIE THORACIQUE ET<br>CARDIOVASCULAIRE<br>MEDECINE VASCULAIRE |
| <b>VAIDIE</b> Julien            | HEMATOLOGIE CLINIQUE   |
| <b>VERNAT-TABARLY</b> Odile     | OPHTALMOLOGIE  |

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

|                         |
|-------------------------|
| <b>BOURGAIN</b> Clément |
| <b>HERAULT</b> Kévin    |
| <b>RUDELLE</b> Karen    |

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

|                          |                                      |
|--------------------------|--------------------------------------|
| <b>CHRISTOU</b> Niki     | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE     |
| <b>COMPAGNAT</b> Maxence | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| <b>HARDY</b> Jérémie     | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE               |
| <b>LAFON</b> Thomas      | MEDECINE D'URGENCE                   |
| <b>SALLE</b> Henri       | NEUROCHIRURGIE                       |

## Remerciements

---

**A nos Maitres et Juges,**

**Au Professeur Victor Aboyans,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury,

Il y a 4 ans, lorsque je vous ai contacté pour exercer mon droit au remord pour la cardiologie, vous avez su être tout de suite disponible et rendre cela possible. C'est grâce à vous que j'ai pu découvrir cette super spécialité, m'y épanouir et en faire mon futur métier.

Merci pour votre sens de l'écoute et pour le regard bienveillant que vous portez sur chacun d'entre nous. Vos encouragements dans les moments difficiles nous permettent de surmonter les difficultés, de progresser et de prendre confiance en nous.

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse, qui au départ, me semblait insurmontable. Encore une fois, votre optimisme, vos conseils, m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui, et de la soutenir devant vous tous.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et du travail que vous m'avez confié.

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Au Docteur Marouane Boukhris,**

Marouane, je te serai éternellement reconnaissant de m'avoir accompagné du début à la fin dans ce travail de thèse. C'est un honneur pour moi que tu l'aies dirigé.

Tu es quelqu'un d'exceptionnel, gentil, à l'écoute, loyal et d'une générosité sans limite. Tu étais disponible 24H/24 pour répondre à mes nombreuses interrogations et grâce à toi j'ai pu progresser chaque jour et réaliser ce travail.

Au-delà de ce travail de thèse, il me tient à cœur de te remercier pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour nous dans le service. Tu es toujours disponible et à l'écoute, prêt à nous aider sur les dossiers difficiles pour nous faciliter la vie. En plus d'être un grand cardiologue et coronarographe, tu as un sens de l'humain inégalable. Tes avis et remarques sont toujours avisés, de grandes qualités et surtout d'une grande aide.

J'ai hâte de travailler avec toi dans un futur proche, de partager tous ces dossiers et de continuer à profiter de ton expertise pour progresser.

Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle ainsi que dans ta vie personnelle. Toi qui as déjà beaucoup voyagé, j'espère que tu resteras le plus longtemps possible sur Limoges.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Au professeur Patrice Viot,**

Merci de l'honneur que vous me faites, de juger ce travail.

Je me souviens encore des premiers cours de physiologie cardiaque que vous nous donniez à la faculté de médecine en 2<sup>ème</sup> année. On a tendance à l'oublier, mais ces enseignements sont les fondations mêmes du métier que nous pratiquons tous les jours.

Votre amour de la cardiologie, votre expérience, et votre abnégation sont des exemples pour nous tous.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Au Docteur Laurence Salle,**

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, union de nos deux spécialités.

J'espère avoir dans le futur, la chance et le plaisir de collaborer avec vous.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Au Docteur Nicolas Dupire,**

Nicolas, nous avons d'abord été co-internes, puis tu as été mon chef de clinique ces deux dernières années. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris et continues de m'apprendre.

Je me souviens des premières gardes ensemble, où on restait la nuit entière à discuter des prises en charge, de quoi faire face à telles ou telles situations, des descentes aux urgences à 6H du matin que je n'oublierai pas... Tes conseils, ta rigueur et ta façon d'être m'ont énormément apporté.

Puis au fil du temps, tu es devenu un véritable ami. Nos nombreux points communs professionnels et personnels, nous ont amenés sur de vastes discussions d'avenir, à essayer de savoir quel type de cardiologue on voulait être, quelle surspécialité devons-nous faire pour continuer d'apprendre et ne pas nous ennuyer, et j'en passe...

Récemment, tu m'as fait découvrir une autre de tes passions, la moto (les connaisseurs sauront de quoi je parle). Après de nombreux kilomètres parcourus durant ce dernier semestre, tu as réussi une nouvelle fois à me transmettre une nouvelle compétence. Bon, la route est encore longue pour être à ton niveau de conduite, mais compte sur moi pour vite te rattraper.

Merci Nico d'être comme tu es, et pour tous ces bons moments. Tu as grandement participé à mon bien-être durant l'internat et je t'en serai toujours reconnaissant.

J'ai hâte de travailler avec toi aux USIC, pour continuer d'apprendre à tes côtés et t'aider de la meilleure des façons. J'espère faire aussi bien que toi sergent !

Merci d'être encore une fois là ce jour, pour juger mon travail.

### **A ma famille,**

**A Lea,** difficile de trouver les mots justes pour te dire l'amour immense que j'ai pour toi. Nos études furent longues et éprouvantes, mais à tes côtés je n'ai jamais cessé d'être heureux. Durant ces 8 dernières années, nous avons avancé main dans la main, et surmonté toutes les épreuves à 2, sans jamais vaciller. Je me souviens de nos premiers stages, nos premières gardes ensemble aux urgences, de nos premières révisions jusqu'à celles de l'ECN à Jard, face à face pendant des heures à bosser sans mettre le nez dehors. Si ces moments n'ont pas toujours été faciles, tu as su les embellir et les rendre inoubliables. Ma force c'est toi, et avec toi je me sens capable de tout. Je ferai tout mon possible pour que notre vie reste à ton image, belle et douce.

Merci d'être la personne incroyable que tu es. Tu es mon pilier sans qui rien ne serait possible. J'ai hâte de poursuivre ma vie à tes côtés, que nous construisons notre famille et plein de nouveaux souvenirs ensemble.

Je t'aime Mouss.

**A mes parents,** vous êtes de formidables parents, une vie ne me sera pas suffisante pour vous remercier. Du plus loin que je me souviens, mes souvenirs à vos côtés ont toujours été joyeux, heureux, plein de rires, de tendresse et d'émotions. Cette ambiance familiale si réconfortante, rassurante, a rythmé ma vie et fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Papa, je garde ancrés en moi tous ces moments passés au bord du terrain de foot pendant lesquels, ta présence, ta voix, me faisait me sentir intouchable. Tu es mon exemple, je garde précieusement les valeurs que tu m'as transmises et qui me permettent d'être là aujourd'hui. Maman, merci d'être cette oreille attentive toujours disponible et si réconfortante. Ta gentillesse, ta bonté et ton sens de l'organisation sans faille n'ont pas d'égal. Je ne compte plus les moments où tu as su me rassurer, me faire sortir du fameux cercle.

Merci mille fois à vous 2, je vous aime.

**A ma grande soeur,** merci pour ta générosité débordante, ton sens de la famille infaillible. Je suis fier de ce que tu as accompli et je ne doute pas une seconde que tu feras de très belles choses dans ta vie. Tu es une super maman, qui mène tout de front sans jamais flancher. Tu forces le respect Marielle. Je t'aime.

**A mon grand frère,** merci pour ton soutien sans faille depuis toutes ces années. Tu as su trouver les mots pour me réconforter dans les moments difficiles et tu m'as permis d'avancer. Ton parcours personnel et professionnel m'impressionne et je suis très fier d'avoir un frère comme toi. Garde ta joie et ta bonne humeur qui nous ont tant fait rire toutes ces années. Si tu peux, supporte un autre club s'il te plaît... je plaisante, je t'aime.

**A ma belle-sœur Aurélia,** merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur de tous les instants. Tu es une personne sincère, généreuse, calme et rassurante. Vous formez une très belle famille avec Gabriel que tout le monde rêverait d'avoir.

**A mes neveux, nièce et filleuls :** Yannis, Leanna, Mathéo, Thiago, Louis, Alba, merci pour votre bonne humeur, vos sourires et vos rires. Votre amour est source de réconfort et d'émerveillement sans limite. Je ne suis pas toujours présent à vos côtés mais je le suis par la pensée. Je compte bien me libérer du temps, pour profiter de vous davantage. Je vous aime.

**A mes grands-parents,** mémé j'aurai tellement aimé que tu sois là aujourd'hui pour me voir soutenir. Je sais que de là-haut tu veilles sur nous et que tu feras en sorte que tout se passe bien. Tu nous manques terriblement, merci pour ces innombrables bons moments. Je t'aime ma grand-mère éternelle.

Merci Pépé pour ces discours endiablés qui encore aujourd'hui résonnent. Je t'aime.

A mamie, merci pour ces moments partagés, j'espère que le temps fera son travail. A papy Gabi, merci pour ces moments passés à la campagne. Tout comme ton premier fils, ton travail et tes valeurs forcent le respect. Je t'aime.

### **A mes oncles, tantes, et cousins**

**A mon parrain,** véritable patriarche, je n'estime pas encore assez la chance que j'ai de t'avoir comme oncle et parrain. Merci pour tout, ta générosité sans limite, ta sagesse et ton écoute attentive, tes blagues, tes musiques, tes photos, tes anisettes et j'en passe... Merci pour toutes ces réunions de famille, pour tous ces souvenirs que tu nous as permis de construire. Je t'aime mon parrain.

**A ma tata Michelle,** merci pour tous ces beaux moments passés en famille à Saint Nazaire, en Corse, l'île-d'Yeu l'année dernière et j'en passe... Tonton dit souvent que c'est grâce à lui mais on sait tous dans la famille que c'est toi la reine de l'organisation !! Merci ma tata d'être comme tu es, à la fois douce et forte, d'être proche de nous tous et de savoir réunir notre belle et grande famille autour de gigantesques banquets. Je t'aime ma tata.

**A ma marraine,** tu as toujours été gentille, douce, à l'écoute quand j'en avais besoin. Je garde un souvenir indélébile de mon séjour à Séville avec toi pendant la Feria. Je suis fier d'avoir une marraine comme toi, à la fois maman de 3 enfants mais aussi actrice, comédienne, parlant le français, l'anglais, l'espagnol, l'italien ... Merci d'être comme tu es, je t'aime Alex.

**A mes cousins, cousines,** merci d'être comme vous êtes, pour tous ces bons moments passés ensemble, toutes ces soirées endiablées. On a tellement de chance d'être une si belle famille, unis les uns aux autres. Je vous aime.

**A Santi et Martine,** je me souviens encore de ces folles journées à Saint-Gilles, des fêtes votives dans les rues, des virées à EmpuriaBrava et j'en passe... Vous avez toujours été adorables avec moi, et vous comptez énormément pour nous. Je vous remercie d'être encore une fois là aujourd'hui. Je vous aime.

**A la grande famille Fourastier**, je ne vous remercierai jamais assez pour votre bel accueil en terre limousine. Vous m'avez tous été d'un grand soutien. Le travail fait qu'on ne se voit pas assez mais je vais vite remédier à ça. **A Françoise**, tu as joué le rôle de seconde maman à mon arrivée et j'aimerais tellement pouvoir te dire merci. On pense fort à toi, tu nous manques terriblement.

**A ma belle-famille,**

**A mes beaux-parents**, mon incroyable famille adoptive depuis maintenant presque 8 ans. Je ne mesure pas encore la chance que j'ai de vous avoir. Vous avez toujours été là pour nous du début à la fin. Nous partageons les mêmes valeurs familiales, c'est tellement réconfortant de vous avoir près de nous. Vous êtes un couple exemplaire, un admirable binôme engagé pour la jeunesse et prêt à tout pour défendre les idées qui vous sont chers.

Merci pour tout, je vous aime.

**A flora**, ma belle-sœur en or ! Toujours de bonne humeur, drôle, pétillante, généreuse. Je n'ai pas le souvenir de t'avoir vu énervée ou désagréable avec quelqu'un pendant ces 8 dernières années. Dire que moi je t'ai connue lycéenne et fan de Jul alors que maintenant tu es propriétaire et tout jeune maman, la star des mamans, je n'en doute pas une seule seconde. Merci Flow d'avoir été et d'être aussi gentille avec moi, tu es une super belle-sœur !

**A Pierre-Louis**, je suis content que tu sois arrivé dans nos vies mon PL. Tu es un beau-frère au top avec qui je partage beaucoup de points communs : le foot, le vin, la bouffe... ahah. J'admire ta capacité d'adaptation professionnelle, toujours prêt à rebondir pour repartir de l'avant. Que dire de ton investissement dans la nouvelle maison, tu forces le respect mon gars ! Prochaine étape : la paternité, je ne me fais aucun souci, tu vas être top.

**A Lucette**, merci pour votre gentillesse et votre générosité. Vous m'avez tout de suite bien accueilli avec Roger, me rappelant les moments que je passais chez mes grands-parents. Merci pour tout.

**A Denis, Sylvie et Anais**, merci pour votre accueil, pour ces beaux moments passés à Limoges, Toulouse et La Franqui. Vous êtes super tous les 3, c'est toujours un bonheur de passer du temps ensemble même si le travail et l'éloignement ne nous permettent pas de nous voir plus régulièrement.

**A Patou et Liliane**, merci pour votre générosité, votre gentillesse et votre accueil adorable. J'ai découvert la recherche des cèpes grâce à vous, et j'aime plutôt ça ! Courage mon Patou, les Verts vont remonter la pente un jour !



## **A mes chefs d'hier et d'aujourd'hui,**

**Au Docteur Sylvain Keraval,** c'est avec toi que tout a commencé. Quand je suis arrivé à Brive pour mon 1<sup>er</sup> semestre de cardiologie, je ne savais pas encore si j'allais en faire ma spécialité. Mon semestre a été incroyable grâce à toi et je n'avais aucun doute sur mon avenir à la fin de celui-ci : je voulais être cardiologue comme mon chef breton ! Je te dois mon apprentissage en échographie qui m'a permis d'acquérir toutes les bases pour ne pas me noyer lors de mes premières gardes au CHU. On a formé un binôme inoubliable, on a beaucoup travaillé mais franchement j'ai aussi beaucoup rigolé ! Petit à petit nous sommes devenus de vrais amis. J'admire ta loyauté, tes valeurs dans le travail et ton sérieux. Bon j'admire ton gros côté déconne ! Tu as fondé une belle famille avec **Anaïs**, vous êtes un exemple pour nous. C'est toujours un plaisir de vous voir. Merci pour tout mon Sylvain.

**Au Docteur Claude Cassat,** Je suis reconnaissant d'avoir pu profiter de tes enseignements si précieux durant mon premier semestre d'internat au CHU. Tu étais un chef rigoureux, et tu m'as appris à l'être également. J'ai tout de suite accroché avec ta façon de gérer les patients, et je crois que nous formions une bonne équipe dans l'aile. Ta carrière force l'admiration, merci pour tout.

**Au Docteur Virginie Rousselle,** tu es et resteras un exemple pour nous tous. La sauveuse des internes, celle qui ne recule devant rien et qui fonce sur les dossiers difficiles, les plus urgents qui en feraient trembler plus d'un. J'ai eu une chance inestimable de pouvoir apprendre à tes côtés pendant une année aux USIC. J'admire ton sens de l'humain et tes compétences médicales toutes spécialités confondues (car à l'USIC on ne fait pas que de la cardiologie ahah). Je te remercie pour ce que tu m'as donné et tout ce que tu donnes à ce service. J'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler en équipe avec toi, pour affiner mon sens clinique et mes gestes techniques (domaine dans lequel, je confirme que tu es imbattable !). Merci pour tout Virginie.

**Au Docteur Florence Sanchez,** la plus cardiologue des réanimatrices ! Merci Florence pour ce semestre à l'USIC mais également pour ce semestre en réanimation. Ta gestion de l'urgence me fascine, tu restes calme et humaine (ou pas ? ahah) dans n'importe quelle situation. J'espère un jour pouvoir t'arriver à la cheville. Merci pour tout ma Flo !

**Au Docteur Benjamin Dousset,** tu as été un chef de clinique au top mon Beno. Toujours aidant si besoin (enfin jusqu'à 18H max ahah), toujours de bonne humeur, toujours une petite blague pour détendre l'atmosphère. Je garde des supers souvenirs de nos gardes et de ton organisation nocturne ! Tu es épanoui sur le plan professionnel et personnel, c'est rassurant pour nous qui arrivons après toi. J'espère un jour pouvoir à nouveau travailler avec toi. En attendant, on profitera en dehors du CHU, quand tu daigneras traverser la Vienne ahah.

**Au Docteur Valentin Martignes**, le co-interne et chef le plus fou que la terre ait porté ahah. Je te remercie mon Valentin pour tous ces conseils que tu as pu me donner. J'admire ta précocité professionnelle, ton charisme, ta gestion de l'USIC alors que tu n'es encore qu'un jeune chef. Je tire mon chapeau à **Insaf**, la seule à pouvoir te driver ahah. Merci pour tout mon Valoch.

**Au Docteur Jean Paul Nghiem et au Docteur Paul Rassinoux**, alias Tic et Tac ! Merci les gars pour votre soutien et pour votre aide lors de ce dernier semestre. Vous ne voulez pas le croire, mais je vous assure que vous êtes vraiment de vrais Docteurs ! Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble durant notre internat, ne changez jamais vous êtes au top !

**Au Docteur Sébastien Krause**, calme, sérieux, l'âme d'un militaire t'habite mon Krausy (probablement tes origines je ne sais pas ...) Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité. J'aurais tellement aimé pouvoir continuer de bosser avec toi. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

**Au Docteur Yanis Ait Slimane**, merci pour ta gentillesse mon Yaya, toujours prêt à aider tes co-internes lorsqu'ils sont dans le besoin. C'est un plaisir de bosser avec toi. J'espère que tu resteras le plus longtemps possible parmi nous !

**Au Docteur Valérie Grivelet**, merci pour ta gentillesse durant notre semestre en commun. J'espère que tu t'éclates dans ta vie personnelle et professionnelle.

**Au Docteur Benoît Guy-Moyat**, le maître de la rythmologie ! Je te suis reconnaissant Benoît pour tous tes enseignements, ta bonne humeur, ta gentillesse et ta disponibilité malgré tes programmes plus que chargés. Nous avons tous énormément de chance de travailler avec une personne aussi douée que toi. Bon, quand on discute TV, j'ai l'impression que tu viens d'une autre planète mais je t'assure que j'essaie de me mettre au niveau ahah. Merci pour tout.

**Au Docteur Rim Elbouazzaoui**, merci Rim pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris en rythmologie. Tu as toujours été adorable avec moi, je regrette tellement ton départ. Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle et personnelle. Merci.

**Au Docteur Eline Lahoz**, nous t'avons vue tellement vite évoluer ces dernières années. Tu es maintenant une rythmologue aguerrie et enviée de toute la région ! Tu gardes ta simplicité, ta gentillesse et ta générosité envers nous tous. Je te dois mon apprentissage pour les contrôles de PM, et ce n'était pas gagné ! On te regrette tous dans le service et on croise tous les doigts pour qu'un jour tu nous reviennes. Au-delà du côté professionnel, tu es devenue une amie. C'est toujours un plaisir de vous voir et de partager des moments ensemble. Merci pour tout.

**Au Docteur Louis Lebivic**, un coronarographe d'un calme et d'une efficacité absolus ! Ta technique en KT en fait rêver plus d'un ! Merci pour ton aide lors de mes débuts au CHU et pour tous tes enseignements. J'ai hâte de récupérer tes TAVI gériatriques à l'USIC ahah. Merci pour tout.

**Au Docteur Andrea Cianci**, merci pour ta bonne humeur, ta générosité et ta disponibilité. On s'est tout de suite très bien entendu tous les 2. L'accent italien ramène un peu de chaleur dans le service ! Avec toi les choses sont simples et se font toujours dans une bonne ambiance. En plus d'être devenu un remarquable coronarographe, tu vas devenir un super papa, elle n'est pas belle la vie à Limoges ? Merci pour tout.

**Au Docteur Nicole Darodes**, je te remercie pour tout ce que tu as fait et continue de faire pour notre service. Ta carrière professionnelle force le respect Nicole. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Je souhaite que tu nous reviennes vite, car le service sans toi n'est plus le même. Merci pour tout.

**Au Docteur Pierre Bonnaud**, l'homme à tout faire du service. J'admire ta polyvalence dans notre spécialité. Merci d'être toujours présent quand on a besoin de toi, que ce soit sur les gardes ou en journée. Tu abats un travail phénoménal pour ce service. Merci pour tout.

**Au Docteur Paul Puie**, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ta disponibilité à toute épreuve. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

**Au Docteur Elie Martins**, probablement le meilleur cardiologue imageur de la région ! Nous avons tous énormément de chance que tu sois revenu bosser avec nous. Merci de nous faire partager toutes tes connaissances Elie, c'est un véritable plaisir de travailler avec toi.

**Au Docteur Thomas Daix et au Docteur Anne Laure Fedou**, merci pour cet inoubliable semestre passé en réanimation. J'ai découvert grâce à vous cette spécialité que j'ai adorée (même un peu trop ahah). Vous m'avez appris tellement de choses en 6 mois tous les 2. J'admire votre sérieux, votre gestion de l'urgence mais aussi votre simplicité. Merci pour tout.

**Au Docteur Marine Goudelin**, merci Marine pour m'avoir initié à l'ETO comme tu l'as fait. Tu m'as tant appris en 6 mois... A cause ou grâce à toi, je remplis les chocs cardiogéniques ahah. Merci pour tous tes enseignements, ta bonne humeur et ta disponibilité.

**Au Docteur Cédric Barruchi**, quel semestre passé à l'USIC avec toi, inoubliable ! Merci pour tes enseignements en KT, ça ne devait pas être de tout repos pour toi... Tu es une personne calme, sérieuse, qui gère l'urgence parfaitement. J'espère un jour me rapprocher de ton niveau ma chaussure de Barrouk. Merci pour tout.

**A tous les Médecins de réanimation, au Docteur Bruno François** véritable chef d'orchestre du déchocage, j'admire votre charisme et votre gestion inégalable de l'urgence absolue. Merci pour toutes ces gardes durant lesquelles j'ai tant appris à vos côtés. **Au Professeur Philippe Vignon**, monstre de l'échographie cardiaque, je n'oublierai jamais mon passage dans votre service, merci pour cet accueil et tous vos enseignements. **Au Docteur Bruno Evrard**, futur Professeur, merci pour ta sympathie, tes enseignements, mon premier drain pleural ! **Au Docteur Julien Vaidie**, ton calme absolu dans les situations d'urgences m'impressionnera toujours, merci pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris. **Au Docteur Arnaud Desachy**, j'admire vos connaissances médicales multi spécialités. Merci à tous, ce stage restera inoubliable.

**A tous les Médecins urgentistes**, c'est avec vous que j'ai fait mes premiers pas d'interne, je n'oublierai jamais votre accueil, vous êtes une véritable famille. **Au Docteur Henri Hani Karam**, merci pour tous vos enseignements universitaires dont j'ai pu profiter en tant qu'externe et interne. **Au Dr Jean François Cueille**, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance envers nous tous. **Au Docteur Fred Julia**, merci pour ta sympathie, tes enseignements, probablement le plus cardiologue des urgentistes ahah. **Au Docteur Fred Join**, merci pour ta bonne humeur, tu es toujours là pour défendre tes internes quand ils en ont besoin, je n'oublierai pas mon 1<sup>er</sup> semestre avec toi. **Au Docteur Jérôme Gaillard**, impressionnant par son gabarit et son charisme, mais également pour sa gestion de l'urgence, merci Jérôme pour ta sympathie. **Aux Docteurs Jérémy Salle et Alexandre Organista**, merci les gars de m'avoir accompagné à mes débuts, vous êtes devenus des urgentistes aguerris, tout se passe dans la bonne ambiance avec vous, c'est un plaisir ! **Au Docteur Émilie Valentin**, qu'est-ce que tu me faisais peur au début...hargneuse, mais tellement gentille et aidante. J'adore bosser avec toi Émilie, ne change jamais. **Au Docteur Clément Raynaud**, compétent et adorable mon Clément, toujours un régal de faire les gardes avec toi. A tous les autres que je n'ai pas pu citer, un grand merci pour votre sympathie, votre travail de tous les jours dans des conditions parfois si difficiles, merci pour tout.

**A toutes les équipes paramédicales, secrétaires ...** merci à tous et à toutes pour le travail que vous réalisez au quotidien. L'hôpital repose sur vous, on a besoin de vous ! **A Audrey** mon assistante sociale préférée, une personne en or, généreuse et joviale qui transpire la bonté. Rétablis-toi vite ma Audrey, tu es exceptionnelle, je t'admire ! **A Patricia Rivière**, une cadre incroyable, qui donne tout pour son service, sans laquelle rien ne serait possible.

**A mes co-internes, à mes amis,**

**A Florian**, maintenant 4 ans que tu dois me supporter ! Tu es mon petit papa ou ma petite maman (je ne sais pas ahah) dans ce service. Tu es devenu un véritable ami, loyal, toujours prêt à m'aider quand j'en ai besoin. Tu es une personne incroyable, avec un cœur immense. J'ai énormément de chance d'avoir croisé ta route mon Flo. Tu pourras toujours compter sur nous. Merci d'être celui que tu es, ne change jamais.

**A Chenard**, le meilleur d'entre nous ! c'est un plaisir de bosser avec toi mon pierrot. Ta bonne humeur nous éclabousse tous les jours. Ne perds jamais ta soif d'apprendre, je suis sûr que tu feras de grandes choses à l'avenir. Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle et personnelle.

**A Mariamette**, merci pour ta gentillesse, ton sens de l'entraide. J'ai passé des supers semestres avec toi que ce soit à l'USIC, en réanimation et aux explos. Tu es une fille gentille, sérieuse et franche. J'ai hâte de travailler avec toi à l'avenir.

**A Amandine**, la gentillesse incarnée. Merci pour ta bonne humeur, ta générosité. On a formé une belle équipe à l'USIC. Je te souhaite le meilleur dans ta vie personnelle et professionnelle.

**A Jess**, la déménageuse, la force ouvrière, toujours prête à foncer pour défendre ses co-internes. Merci Jessica pour ta bonne humeur et toutes tes bêtises, on se marre bien grâce à toi. Tu as énormément progressé depuis ton arrivée, continue comme ça tu vas tout casser !

**A Guillaume**, je n'oublierai pas notre semestre dans l'aile, tu m'as tellement facilité la vie. On formait une sacrée équipe. Je me souviens qu'à la fin on ne voulait plus partir (du jamais vu dans l'histoire de l'aile). J'ai hâte de rebosser avec toi prochainement.

**A Cousty**, la force tranquille du service. Merci pour ta bonne humeur mon petit Coust. Tu es quelqu'un d'adorable sur qui on peut compter.

**A Antoine**, le plus orthopédiste des cardiologues ! Tu es quelqu'un qui ne lâche pas le morceau mon tonio, même dans les moments difficiles. J'ai hâte de bosser avec toi prochainement et je ferai tout pour que tu t'épanouisses et que tu trouves ta voie.

**A Valentin**, cardiologue mais pas que... j'admire tes talents d'artiste, comédien, imitateur (je ne dirai pas qui ni quoi hein !!). Je suis sûr que tu deviendras un grand cardiologue, tu as déjà tellement progressé en si peu de temps. Fais attention aux coronarographistes, ils vont t'avoir !

**A Valentine**, travailleuse, toujours joyeuse et prête à aider ses co-internes quand il le faut. Je te souhaite de devenir une grande rythmologue Valentine, tu le mérites tellement.

**A Stephen et Paulo**, quelle capacité d'adaptation les mecs ! Entrée en matière réussie !! Vous vous êtes tout de suite acclimatés et intégrés aux services. Ne changez rien, vous êtes sur la bonne voie.

## **A mes Fratés,**

**A Gildas**, il y a 12 ans je débarquais sur Limoges sans connaître personne, et tu as été ma première connaissance. Très vite nous sommes devenus de bons amis puis avec le temps les meilleurs amis. Tu es une personne loyale, franche, d'une confiance inestimable. Tu as toujours été là quand j'avais besoin de toi, je ne t'en remercierai jamais assez. Je garde des souvenirs indélébiles de nos aventures limougeaudes, de toutes ces soirées, ces discussions, ces weekends à Brive dans ta famille tellement accueillante et généreuse. Merci Gigi d'être celui que tu es pour notre groupe, ne change jamais, c'est toi le boss ! Je te souhaite le meilleur pour la suite, je t'aime mon Gizeub !

**A Edouard**, je remercie la vie de m'avoir donné un nom me permettant d'être ton suivant dans l'ordre alphabétique. Grâce à ça, nous avons passé nos partiels de P1 côte à côte pour ne plus jamais nous quitter. Tu es à l'origine de notre groupe, le père fondateur des fratés limougeauds, chez qui nous avons fait les 400 coups. Avec le temps, nous sommes devenus comme frères, toujours là l'un pour l'autre. J'ai tellement de beaux souvenirs avec toi, puis avec Léa et Anne Laure. Tu es devenu un beau Papa, et tu m'as fait l'honneur d'être le parrain de ta 2<sup>ème</sup> fille, Alba. Je ne manquerai pas à mon devoir, je te le promets. Merci d'avoir été toi durant toutes ces années, tu nous as tellement procuré de bons moments à tous. Tu es quelqu'un d'incroyable ma Doud's, je t'aime mon frero. **A Anne-Laure**, tu es une amie et une maman formidable. J'admire ta force et ta gestion dans la vie de tous les jours. Merci de m'avoir confié ce rôle de parrain, j'espère ne jamais te décevoir. Je n'oublierai jamais la Anne-Laure pendant ses études qui buvait de la Vodka Kass Grenadine pendant ces folles soirées kiné. Nous formons une belle équipe tous les 4, j'ai hâte de partager l'avenir avec vous.

**A Hugo**, le plus fou de la bande mais aussi le plus intelligent. Hugo, tu es un ami en or et tu pourras toujours compter sur moi. Je te remercie pour ta gentillesse, ta générosité. Je ne compte plus les moments où j'ai cru mourir de rire à côté de toi, toutes ces soirées que je ne peux pas raconter ici ahah. Tu es un fonceur qui sait mettre les problèmes de côté pour atteindre son but, et tu l'atteins tout le temps ! A côté de ça tu es une personne sensible, avec des valeurs familiales et d'amitié si importantes. Tu es mon ami pour la vie ma Guette. Je te souhaite tout le meilleur avec Noémie (c'est déjà bien parti !) et dans ta vie de radiologue, mets-les tous à tes pieds stp, comme tu sais le faire. N'oublie pas, c'est toi le meilleur, personne ne t'arrive à la cheville. Je t'aime SanS aucun doute ! **A Noémie**, gentille, douce et sincère, Noémie tu es une très belle personne et je suis le plus heureux pour toi et Hugo. Prends soins de lui, je vous aime.

**A Victor**, quel chemin parcouru depuis notre 2<sup>ème</sup> année !! Je me revois encore avec toi au V, à écouter du Jul dans la voiture en partance pour le foot, à mettre des 5 euros d'essence et des 20 euros au vert chez Mumu (bon ça, ça n'a pas changé, enfin si, il n'y a plus Mumu quoi). Je t'admire mon Totor, ton sérieux de toujours, ton ambition sans égale. Même pas 30 ans et déjà propriétaire d'une magnifique pharmacie ! Tu le mérites tellement... Tu fais la fierté de la bande, un véritable exemple à suivre. Au-delà de tes exploits professionnels, tu as toujours été mon grand ami, une personne de confiance, de bon conseil, toujours là pour moi au V quand j'en avais besoin. Je suis le plus heureux du monde que tu sois revenu sur Limoges

pour de nouvelles aventures quelques années plus tard. Je te remercie pour tous ces moments passés ensemble et tout ce que tu amènes dans notre groupe. Je t'aime mon Toto.

**A Bourzy**, le Cristiano Ronaldo de la médecine ! Nico, tu as toujours été là pour nous tous, tu es celui sur qui on peut compter. Avec toi, il ne peut rien nous arriver. J'admire tes valeurs, ta loyauté, tes principes, ton charisme. Nous avons passé tellement de beaux moments ensemble que ce soit à la Fac, en soirée, au foot ou en vacances. Tu as toujours su faire la fête comme nous mais tu as toujours été le plus mature du groupe (bon en même temps ce n'est pas bien compliqué ahah). Je suis sûr que tu deviendras un grand orthopédiste et que tu n'oublieras pas ton sens incroyable de l'humain. Tu formes un très beau couple avec Elise et je vous souhaite plein de bonheur pour la suite à tous les 2. Merci mon Nico d'être comme tu es, je t'aime mon Bourzy. **A Elise**, une copine adorable, c'est toujours des supers moments quand on est tous ensemble. Je me souviens d'un nouvel an mémorable organisé à l'étiquette. Prends soin de mon petit Bourzy, vous êtes beaux tout les 2.

**A Krouilla**, ma petite Krouille, le boute-en-train du groupe ! Que dire de tous ces moments passés ensemble. Tout a commencé l'été de ma 2<sup>ème</sup> année durant lequel j'ai croisé ta route. Quelques croissants jetés dans une voiture au feu rouge et on ne s'est plus jamais quitté. Ta bonne humeur de tous les instants, tes blagues, ton charisme nous ont toujours éclaboussé pour notre plus grand plaisir. Tu es un ami loyal, sincère, aidant, avec qui j'ai passé probablement les plus belles années de ma jeunesse. Des mecs comme toi ça ne court pas les rues, et je te suis reconnaissant pour tout ce que tu m'as apporté ces dernières années. Loin des yeux ces derniers temps, mais pas loin du cœur, je te rassure (je connais ta susceptibilité ahah). J'espère qu'on se verra davantage maintenant ma thèse et ta thèse terminées, je n'en doute pas une seule seconde. Merci ma Krouille pour ces moments inoubliables à tes côtés, je t'aime.

**A Thibault**, mon Titi, toi aussi tu étais là dès le commencement, dans notre beau quartier que l'on surnomme le V. Je ne compte plus les souvenirs avec toi, tous aussi fous les uns que les autres. Une 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année mémorables, des aventures nocturnes à raconter dans les livres mais pas ici ahah. Une soirée finale dans ton ancien appartement digne de projet X. Même si le temps et la distance nous ont un peu éloignés, tu restes mon ami, celui qui sait me faire rire en une demi-phrase, celui avec lequel je peux passer des heures à parler de FDJ, un ami sur lequel je peux compter si j'en ai besoin. Je te souhaite le meilleur pour la suite, je suis sûr que tu t'épanouiras dans ton nouveau projet professionnel. Je t'aime mon Materre.

**A Maitre Boutot**, alias Gaston Lagaffe !! Toujours de bonne humeur, gentil, disponible pour les copains. Alexis, nous avons passé tellement de belles soirées et de beaux moments ensemble. Je garde un souvenir mémorable de ton si beau mariage avec Marina. Je suis fier de ce que tu as accompli dans ta vie professionnelle et personnelle. Un futur Papa aimant, calme et attentionné comme tu l'as toujours été avec tes amis proches. Je connais tes valeurs, et je sais à quel point on peut compter sur toi. J'espère te voir plus souvent à l'avenir, dès que nos vies respectives nous le permettront. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite, ne change pas, garde ce côté pétillant et spontané qui te va si bien. Je t'aime mon Boutot. **A**

**Marina**, probablement la personne la plus gentille sur cette terre. Merci pour ta bonté, ta simplicité. Votre mariage fut magnifique, et je te félicite pour l'heureux événement qui vous attend. Tu vas être une super maman. Prends soins de mon maitre Bout's.

**A Soufyane**, que de bons moments passés ensemble mon petit Souf, tu es un véritable one man show à toi tout seul. Toujours sérieux dans les études, toujours là pour tout déconner en dehors des études ahah. Tu comptes beaucoup pour nous mon ami, tu nous manques ici.

**A Clément et Mathieu**, merci mon coach pour tes enseignements footballistiques. Ce fut un plaisir de redémarrer une carrière de footballeur à tes côtés. Merci mon petit Farges pour ta bonne humeur, j'ai encore en souvenir une soirée folle chez tes parents : bande d'ânas. Merci à tous les 2, vous êtes des personnes très importantes pour Léa depuis tant d'années.

### **A mes copains de Limoges,**

**A Quentin**, un ami hors pair ! Loyal, franc, sur qui je peux compter à chaque instant. Merci Quentin pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi. Ta présence à Limoges est rassurante pour nous, on sait qu'au moindre problème, à n'importe quelle heure tu seras là ! Ces dernières années, on ne s'est plus quitté ! Tu es quelqu'un d'incroyablement gentil, généreux, un véritable soutien pour moi. J'admire ta force, ton ambition, ton culot pour obtenir les choses qui te sont chères. Je repense à toutes nos soirées, restos, repas... mais aussi à toutes ces discussions sur nos avenir personnels et professionnels tellement enrichissantes pour moi. Tu fais partie de la famille mon Quentin, tu pourras toujours compter sur nous, et la maison te sera toujours ouverte. Je te souhaite le meilleur sur le plan personnel et professionnel, et je crois que c'est déjà très très bien parti. Merci d'être là, merci d'être cet ami si cher à mes yeux. Je t'aime Polinuss.

**A Louis**, mon loulou, que de chemin parcouru depuis ta présidence au V il y a maintenant 12 ans ! Les années passent mais tu ne changes pas, toujours typé asiatique, une classe inégalable avec tes nombreuses vestes, chemises, chaussures, un appartement magnifique pouvant concurrencer les plus belles boutiques de décoration taiwanaïses. Mon ami, j'ai tellement de souvenirs avec toi, tellement de bons moments passés ensemble depuis nos 19 ans. Je te remercie Louis d'être cet ami fidèle, le cœur sur la main, toujours de bonne humeur, blagueur, aidant, aimé de tous ici. Il y a quelques années tu as eu le courage de partir seul à Barcelone pour obtenir tes diplômes, et aujourd'hui tu réalises un travail formidable sur Limoges qui force le respect de tous. J'admire et je suis fier de ton parcours. Je te souhaite le meilleur pour la suite. Je t'aime Louloux for the Goux. **A Camille**, la gentillesse et la bonté incarnées ! tu es formidable Camille, j'admire ta force et ton courage de tous les instants. Tu pourras toujours compter sur nous.



**A Jean**, mon Jeannot, le plus gentil de tous. Un véritable soutien, un ami sincère, franc, généreux, sur qui je compte énormément. Si j'appelle « au secours » je sais que tu répondras présent immédiatement (et je ne dis pas ça car tu es Smuriste ahah). Merci Jean pour tous ces beaux moments passés ensemble durant toutes ces années. Je garde un souvenir indélébile d'une fameuse soirée pendant laquelle tu as quand même fait croire à la moitié d'une boîte que tu étais le fils de Didier Deschamps (Didier Desjean ahah). Merci d'être celui que tu es, tu respirez la bonté et la gentillesse (sauf avec les arbitres de rugby...). Toi et tes parents avez des valeurs de la famille et de l'amitié si rares de nos jours. Merci d'avoir été et d'être là pour moi mon Jeannot, je t'aime. **A Pauline**, le commissaire Rigodanzo, tu respirez la bonne humeur et tu sais nous faire tellement rire, ne change rien.

**A Charles**, mon Charloux je me souviens encore de notre rencontre devant la Marquise il y a une dizaine d'années, nous avons tout de suite accroché et nous sommes devenus de véritables amis. Tu es quelqu'un de calme, gentil, généreux, loyal, toujours de bon conseil. J'admire ta force et ton courage dans les moments difficiles. Tu n'as jamais flanché, tu forces le respect mon Charles. Tu as toujours été là pour nous, que ce soit avec moi ou Léa, toujours un mot gentil, un ami réconfortant sur qui on peut se reposer. Toutes ces qualités font de toi un très bon pharmacien, à l'écoute avec un contact humain inestimable. Je suis sûr que tu deviendras propriétaire d'une belle pharmacie dans un avenir proche, tu le mérites tellement. Merci pour tout mon Charloux, je t'aime. **A Louanne**, calme, gentille, nous avons tout de suite vu que tu étais une belle personne, parfaite pour Charloux.

**A Laura**, que de souvenirs ensemble, toutes ces soirées arrosées ces 10 dernières années. Puis récemment je t'ai découverte dans le milieu professionnel, je confirme que tu es aussi douée en amitié qu'au travail.

**A Enora**, une rencontre incroyable. Un stage en réanimation mémorable. Eno, je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi, ton soutien sans faille, toujours prête à me filer un coup de main, alors que tu étais toi-même sous l'eau avec papa. Tu es devenue une véritable amie, pétillante, franche, sincère, une gazière comme il ne s'en fait plus. J'admire ton sérieux et ton professionnalisme. Tu seras une grande réanimatrice, je n'en doute pas. Prends soin de mon copain maintenant, prépare-lui des bons petits plats (je sais qu'il adore ça ahah). Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

**A Charlotte**, ma Chacha !! Le temps passe si vite depuis notre rencontre à Brive. Je garde des souvenirs inoubliables de nos soirées Top chef, nos dimanche après-midi sans lendemain, nos soirées très arrosées (notamment une chute sur le nez...bref !), notre colocation où tu nous préparais de bons petits plats. Tu es une personne gentille et généreuse au grand cœur. Une amie sincère, avec de belles valeurs. Je te remercie pour tous ces bons moments passés ensemble, ce séjour au ski inoubliable (tu es monstrueuse sur des skis tout comme ton chalet ahah). Merci pour tout ma Cha, je te souhaite le meilleur tant sur le plan personnel que professionnel.

**A Paul et Florent**, quelle belle rencontre ! Paul, je me souviens encore de la première fois où tu es venu manger chez nous. Je craignais que tu sois un ophtalmo un peu coincé, un peu

trop bien classé à l'ECN. Comment te dire ? Je n'ai pas été déçu ahah, j'ai trouvé un ami, aussi fou que moi dans la connerie mais aussi sincère avec de vraies valeurs. Vous faites un très beau couple avec Florent, un exemple pour beaucoup, même si je sais que vous ne souhaitez pas forcément l'être. Merci à tous les 2 pour ces beaux moments, que ce soit chez nous pendant la période colocation ou chez vous où nous sommes reçus comme des rois.

**A Nicolas**, mon colombien, tu es devenu un ami si cher à mes yeux ces dernières années. Merci pour ta gentillesse, ta sincérité, ta bonne humeur. Mon seul regret c'est de ne pas t'avoir rencontré plus tôt mon Nico. Reste comme tu es, on t'adore tous ici. Je te souhaite le meilleur pour la suite Mr le soin palliatifologue.

**A Arthur et Sarah**, par où commencer ? Arthur, en quelques mois seulement nous sommes devenus de très bons amis, nous avons passés 6 mois inoubliables à Brive pendant le confinement. J'ai revécu avec toi une chose que je pensais derrière moi : la folie de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années. Vous êtes des amis géniaux tous les 2, sincères, généreux et accueillants. Nous avons partagé tellement de bons moments ensemble. Je vous souhaite de passer un inoubliable tour du monde et je vous souhaite plein de bonheur pour la suite. On ne manquera pas de venir vous voir, je vous le promets.

**A Cyril et Caro**, le président le plus fou que la terre ait portée. Mon nîmois d'Aureille qui adore les oreilles ! Un futur ponte en ORL je n'en doute pas. Cyril merci pour ta gentillesse, ta générosité, ta bonne humeur, tes blagues, tes bêtises et j'en passe. Merci pour tout ces beaux moments que tu nous as permis de passer à Brive, toutes ces parties de billard endiablées que tu as toutes malheureusement gagnées. Vous faites un très beau couple avec Caro, vous êtes sincères avec de belles valeurs. J'ai hâte que vous rentriez à la maison, que l'on puisse reprendre notre rythme de repas/ soirées tous ensemble. Je vous souhaite plein de bonheur à tous les 2.

**A Antoine et Lisa**, cela va faire 2 ans qu'on ne se lâche plus, entre repas improvisés, turbo-cuite dévastatrices, séjour à vélos en Vendée, week-ends à Rodez inoubliables compliqués de retour fastidieux (hein Lisa ?). Vous êtes devenus de super amis avec qui on prend plaisir à passer du temps. Vous êtes sincères et généreux et avec vous tout est toujours facile. Merci d'être et d'avoir été là pour moi dans cette période compliquée de préparation de thèse ces 6 derniers mois. Vous êtes au top, ne changez rien, merci pour tout.

**A Sarah**, mon ophtalmologue personnelle qui j'espère va me réparer les yeux. Tu es une personne sincère Sarah, le cœur sur la main, avec de belles valeurs d'amitié. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

**A Antoine et Amandine**, on se connaît depuis pas mal d'années maintenant mes petits loups. On était tous externes encore hier, et nous voilà tous Docteurs. Antoine, tu es une personne, loyale, sincère, aidante et généreuse. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi mon ami.

Vous formez un très beau couple tous les 2, passer du temps avec vous est toujours un plaisir. Je vous souhaite le meilleur pour la suite les amoureux.

**A Thomas et Géraldine**, pour tous ces beaux week-ends dans votre belle région aveyronnaise. Nous sommes à chaque fois reçus comme des rois. Vos réussites professionnelle et familiale sont un exemple pour nous.

**A Vincent**, je crois que tout a commencé aux urgences entre nous : j'ai d'abord été ton patient sur l'une de tes premières gardes (bon ça on ne le racontera pas), puis ton interne quelques années plus tard. Je te remercie pour ton accueil lors de mes premiers pas d'interne et pour tous tes enseignements. Par la suite nous sommes devenus de véritables amis, et nous avons partagé plein de beaux moments en dehors du CHU. Merci pour ta gentillesse, ta générosité et tous ces apéros dinatoires chez toi si bien organisés. Profite bien des States mon petit loup, on fêtera ça quand tu rentreras, je n'en doute pas.

**A Romain et Joffrey**, des souvenirs inoubliables de nous 3 à l'ambulatorio. Je crois que ça restera les moments les plus drôles de mon internat. Merci pour votre accueil les gars quand je n'étais encore qu'un jeune interne et pour votre soutien quand c'était le feu aux urgences. Vous êtes des copains en or, ne changez rien.

**A Noémie**, j'admire ta folie, ta bonne humeur, ta sincérité et ton charisme. Tu es profondément gentille ma Nono, ne change jamais. **A Mcha**, merci pour ta gentillesse, tous ces beaux moments passés ensemble. Je garde un super souvenir de notre séjour en Corse avec tes grands-parents adorables qui partagent ma passion de l'anisette. **A Lisou**, tu es une personne douce, gentille, sincère. Tu feras une grande urgentiste avec de belles qualités humaines. **A Pipou**, merci pour ces belles soirées à refaire le monde jusqu'au petit matin alors qu'on bossait tôt le lendemain ahah. Tu es une très belle personne ma Pipou. **A Juliette**, et ses discours enflammés où on a intérêt à réfléchir avant de vouloir te contredire ahah. Ton charisme et ta personne forcent le respect. **A Jordan**, mon jojo tu es une magnifique personne, sincère, franche et à l'écoute de tes proches. C'est toujours un plaisir de te revoir. **A Audrey**, je garde un super souvenir de notre séjour en Corrèze juste après l'ECN. J'espère que tout va pour le mieux pour toi chez les Bretons, j'espère te revoir vite. **A Ferré**, merci pour ta bonne humeur de tous les instants, pour tous ces moments passés ensemble. J'espère que tu te régales en rognologie. **A Sub**, tu me faisais peur au début ahah, puis j'ai découvert une très belle personne, gentille et sincère avec laquelle on peut discuter et se confier facilement. Je suis content que tout aille bien pour toi sur Poitier. **A Laura**, la plus sérieuse du groupe, j'espère que tu t'éclates dans ton métier, tu le mérites tellement.

A vous tous et ceux que j'ai dû malheureusement oublier, merci pour tout votre amour, votre soutien depuis tant d'année. Si j'en suis là aujourd'hui c'est en partie grâce à vous. Je vous aime tous et toutes.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

AHA = American Heart Association  
AOMI = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
ASCEND = A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes  
ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease  
AVC = Accident vasculaire cerebral  
AIT = Accident ischémique transitoire  
AVK = Anti-vitamine K  
CAC = Score calcique coronaire  
CHU = Centre hospitalier universitaire  
DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé  
DS = Déviation standard  
DT1 = Diabète de type 1  
DT2 = Diabète de type 2  
CML = Cellules musculaires lisses  
CPP = Comité de protection des personnes  
EASD = European association for the study of diabetes  
ECG = Electrocardiogramme  
ESC = European society of Cardiology  
GLP-1 = Glucagon-like peptide 1  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HDL-c = High density lipoprotein cholesterol  
HR = Hazard Ratio  
HTA = Hypertension artérielle  
IC = Intervalle de confiance  
IDM = Infarctus du myocarde  
IMC = Indice de masse corporelle  
IMS = Ischémie myocardique silencieuse  
IRC = Insuffisance rénale chronique  
IRM = Imagerie par résonance magnétique  
IVUS = Intra vascular ultrasound  
LDL-c = Low density lipoprotein cholesterol  
MESA = Multi-Ethnic study of atherosclerosis

mSV = Millisievert

N = Effectifs

NEJM = New England Journal of Medicine

NNT = Nombre de sujets nécessaire à traiter

OMS = Organisation mondiale de la santé

OR = Odd Ratio

P = degré de significativité

PCSK9 = Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9

PKC = Protéine kinase C

SAOS = Syndrome d'apnée obstructive du sommeil

SGLT2 = Sodium/glucose cotransporteur 2

SRA = Système rénine angiotensine

TOSCANA = Towards Optimal Screening and Management of Coronary Artery Disease

UH = Unité Hounsfield

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

## Table des matières

---

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 36 |
| I. Généralités.....  | 37 |
| I.1. Physiopathologie de l'athérosclérose .....  | 37 |
| I.2. Facteurs de risque cardiovasculaire.....  | 40 |
| I.2.1. Facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables : .....                           | 40 |
| I.2.1.1. L'âge.....  | 40 |
| I.2.1.2. Le sexe.....  | 40 |
| I.2.1.3. Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce .....                     | 40 |
| I.2.2. Facteurs de risque cardiovasculaire modifiables : .....                               | 41 |
| I.2.2.1. Tabagisme.....  | 41 |
| I.2.2.2. Hypertension artérielle .....   | 41 |
| I.2.2.3. Dyslipidémie .....  | 41 |
| I.2.2.4. Le diabète.....   | 41 |
| I.2.2.5. Le syndrome métabolique .....   | 42 |
| I.2.2.6. Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil.....                                      | 42 |
| I.3. Diabète et maladie coronaire.....   | 43 |
| I.3.1. Épidémiologie de la maladie coronarienne chez le patient diabétique .....             | 43 |
| I.3.2. Particularité de la maladie coronarienne chez le patient diabétique.....              | 43 |
| I.3.2.1. Le caractère silencieux de la maladie coronarienne chez le patient diabétique ..... | 43 |
| I.3.2.2. Gravité de la maladie coronarienne chez le patient diabétique.....                  | 44 |
| I.3.3. Dépistage et prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptotique..... | 44 |
| I.3.3.1. Stratification du risque cardiovasculaire .....                                     | 44 |
| I.3.3.2. Dépistage de la maladie cardiovasculaire.....                                       | 45 |
| I.3.3.3. La place des thérapeutiques en prévention primaire .....                            | 47 |
| I.3.3.3.1. Les traitements hypolipémiants .....  | 47 |
| I.3.3.3.2. Les traitements anti-agrégants .....  | 49 |
| I.3.3.3.3. Traitements anti-diabétiques cardioprotecteurs.....                               | 50 |
| I.3.3.3.3.1. Les traitements analogues du GLP-1.....   | 50 |
| I.3.3.3.3.2. Les traitements inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium-glucose.....         | 50 |
| I.4. Le score calcique.....  | 50 |
| I.4.1. Obtention du score calcique .....   | 51 |
| I.4.2. Bien fondé du score calcique.....   | 51 |
| I.4.3. Score calcique en pratique : .....  | 52 |
| I.4.3.1. Place du score calcique chez le diabétique .....                                    | 55 |
| II. Place du score calcique chez le patient diabétique asymptotique .....                    | 58 |
| II.1. Objectif de l'étude : .....  | 58 |
| II.1.1. Objectif principal : .....   | 58 |
| II.1.2. Objectif secondaire : .....  | 58 |
| II.2. Matériels et méthodes .....  | 58 |
| II.2.1. Cadre de l'étude.....  | 58 |
| II.2.2. Matériels : .....  | 58 |
| II.2.3. Méthodes : .....   | 58 |
| II.2.3.1. Design de l'étude.....   | 58 |

|  |     |
|--|-----|
| II.2.3.2. Population étudiée.....  | 59  |
| II.2.3.3. Critères d'inclusion .....   | 59  |
| II.2.3.4. Critères d'exclusion .....   | 59  |
| II.2.3.5. Variables recueillies : .....  | 59  |
| II.2.3.5.1. Caractéristiques des patients : .....  | 59  |
| II.2.3.5.2. Caractéristiques du diabète .....  | 60  |
| II.2.3.5.3. Caractéristiques biologiques : .....   | 60  |
| II.2.3.5.4. Traitements en cours : .....   | 60  |
| II.2.3.5.5. Score calcique .....   | 60  |
| II.2.3.5.6. Devenir des patients .....   | 60  |
| II.2.3.5.7. Attitude diagnostique et thérapeutique suite à la réalisation du CAC .....                         | 61  |
| II.3. Ethique .....  | 61  |
| II.4. Analyse statistique.....   | 61  |
| II.5. Résultats.....   | 62  |
| II.5.1. Caractéristiques de la population étudiée.....   | 64  |
| II.5.2. Attitude de dépistage coronaire dans les suites de la réalisation d'un score calcique.....             | 67  |
| II.5.3. Attitude thérapeutique dans les suites de la réalisation d'un score calcique .....                     | 70  |
| II.5.3.1. Traitements anti-agrégants .....   | 72  |
| II.5.3.2. Traitements hypolipémiants .....   | 72  |
| II.5.3.3. Traitements analogues du GLP-1 .....   | 72  |
| II.5.4. Pronostic cardiovasculaire .....   | 72  |
| II.6. Discussion .....   | 79  |
| II.6.1. Le score calcique : marqueur de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique..... | 79  |
| II.6.2. Stratégie de dépistage coronaire basée sur le CAC.....   | 80  |
| II.6.3. Stratégie thérapeutique basée sur le CAC .....   | 81  |
| II.6.3.1. CAC et traitement antiagrégant en prévention primaire .....  | 81  |
| II.6.3.2. CAC et traitement hypolipémiant.....   | 83  |
| II.6.3.3. CAC et traitement antidiabétique cardioprotecteur .....  | 84  |
| II.6.4. Valeur pronostique du score calcique.....  | 84  |
| II.6.5. Les limites de l'étude .....   | 87  |
| II.6.6. Perspectives .....   | 88  |
| II.6.6.1. Vers un CAC 2.0 ? .....  | 88  |
| II.6.6.2. CAC au sein d'une stratification multi paramétrique .....  | 88  |
| II.6.6.3. Registre TOSCANA.....  | 89  |
| Conclusion .....   | 90  |
| Références bibliographiques.....   | 91  |
| Serment d'Hippocrate .....   | 100 |



## Table des illustrations

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Les différents stades du processus d'athérosclérose .....  | 37 |
| Figure 2 : Histoire naturelle de l'athérosclérose conduisant à un accident aigu. ....   | 39 |
| Figure 3 : Visualisation par IVUS (intra vascular ultrasound).....  | 39 |
| Figure 4 : à gauche : scanner thoracique normal, sans calcification. Au milieu : plaque calcifiée modérée, sur l'artère interventriculaire antérieure et sur l'artère circonflexe. A droite : plaque calcifiée sévère sur le tronc coronaire gauche .....   | 51 |
| Figure 5 : Courbes de Kaplan Meier non ajustées pour les événements coronariens chez les patients ayant un score calcique coronaire de 0, de 1 à 100, de 101 à 300 et supérieur à 300. La figure A représente la survenue d'événements coronariens majeurs : infarctus du myocarde ou décès par maladie coronarienne. La figure B représente la survenue de tout événement coronarien. Toutes les différences entre les courbes sont statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ). .... | 53 |
| Figure 6 : Risques relatifs et intervalles de confiance (IC) à 95% des catégories de CAC 1-99 ; 100-399 ; 400-999 et $\geq 1000$ , sur une période de suivi de 5 ans, dans l'étude Heinz Nixdorf Recall Study (HNR) Abréviations : CAC = score calcique coronaire ; HNR = Heinz Nixdorf Recall Study.....   | 54 |
| Figure 7 : Algorithme de stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique   | 56 |
| Figure 8 : Protocole de l'étude .....   | 63 |
| Figure 9 : Représentation graphique de l'attitude diagnostique dans les suites de la réalisation du CAC, concernant le complément d'exploration pour la maladie coronaire .....   | 68 |
| Figure 10 : Courbe ROC : Prédiction de la réalisation d'une coronarographie d'emblée par le CAC.....  | 70 |
| Figure 11 : Représentation graphique de l'attitude thérapeutique dans les suites de la réalisation d'un CAC.....  | 71 |
| <b>Figure 12</b> : Représentation graphique des courbes de survie pour le critère primaire (A) et pour le critère secondaire (B).....   | 73 |
| Figure 13 : Représentation graphique des courbes de survie selon le critère primaire, chez les patients ayant bénéficié d'un CAC seul et chez les patients ayant bénéficié d'un CAC et d'un complément d'exploration. A/ chez l'ensemble des patients ; B/ CAC < 400 ; C/ CAC $\geq 400$ .....  | 74 |
| <b>Figure 14</b> : Représentation graphique des courbes de survie pour le critère primaire en fonction de la stratégie thérapeutique .....  | 75 |
| <b>Figure 15</b> : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des thérapeutiques anti-agrégantes suite à la réalisation d'un CAC .....  | 76 |
| <b>Figure 16</b> : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des thérapeutiques hypolipémiantes suite à la réalisation d'un CAC .....  | 77 |

**Figure 17** : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des analogues des GLP-1 suite à la réalisation d'un CAC ..... 78

## Table des tableaux

---

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Catégories de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète .....   | 45 |
| Tableau 2 : Recommandations d'utilisation des examens biologiques, ECG et d'imagerie, pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques asymptomatiques ..... | 46 |
| Tableau 3 : Recommandations d'usage des traitements hypolipémiants, valeurs cibles recommandées .....   | 47 |
| Tableau 4 : Recommandations concernant la stratégie thérapeutique hypolipémiante.....   | 48 |
| Tableau 5 : Recommandations concernant l'utilisation d'anti-agrégants chez le patient diabétique en prévention primaire.....  | 49 |
| Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude .....   | 64 |
| Tableau 7 : Caractéristiques du diabète dans la population d'étude .....  | 65 |
| Tableau 8 : Traitements à l'inclusion de la population d'étude.....   | 66 |
| Tableau 9 : Caractéristiques biologiques à l'inclusion de la population d'étude .....   | 67 |

## Introduction

---

Le diabète est une maladie chronique représentant de nos jours un véritable fléau mondial. Les patients diabétiques présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires (1). Même si ce risque a considérablement diminué au cours des dernières décennies, il reste plus élevé que dans la population générale (2). La maladie coronarienne incarne une cause importante de morbi-mortalité dans cette population. L'atteinte coronarienne est décrite comme plus diffuse, plus calcifiée, s'étendant davantage sur le réseau coronaire distale. Son évolution longtemps silencieuse, rend son dépistage primordial (3,4).

Auparavant, le diabète était considéré comme un équivalent de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, mais des données plus récentes suggèrent que le risque cardiovasculaire associé au diabète chez les patients asymptomatiques, est beaucoup plus hétérogène et varie considérablement en fonction d'autres facteurs de risque (5). Cette hétérogénéité représente un défi d'envergure pour les professionnels de santé chargés de stratifier le risque avec précision et d'allouer des thérapies préventives adéquates dans cette population.

Concernant la stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique, à notre connaissance, aucune approche de dépistage de routine n'a fourni de résultats concluants ou définitifs. En outre, les scores de risque actuels utilisés pour l'évaluation du risque d'événements cardiovasculaires, ne tiennent pas compte de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire disproportionnées dans la population diabétique.

Une approche privilégiée depuis des années est de détecter la maladie coronaire infraclinique, et d'agir pour réduire son expression clinique. A ce titre, le score calcique coronaire (CAC) constitue un marqueur sensible et spécifique de l'athérosclérose coronaire (6). L'étendue des calcifications coronaires reflète l'exposition individuelle aux facteurs de risque cardiovasculaire chez un patient donné. Le CAC se base sur le score d'Agaston, décrit pour la première fois par Agaston et Janowitz en 1991 (7). Ce score s'est avéré avoir une forte valeur prédictive des événements cardiovasculaires futurs, permettant d'obtenir une valeur pronostique supplémentaire par rapport aux autres scores de risque globaux (8).

Notre étude s'intéresse au rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique asymptomatique.

# I. Généralités

## I.1. Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme :

« une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyen calibre, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modification de la média ».

Il s'agit d'un processus complexe, multifactoriel, évoluant progressivement sur plusieurs dizaines d'années, qui découle d'interactions entre la paroi artérielle, son environnement et un profil génétique propice (9,10).

L'athérosclérose doit être différenciée de l'artériosclérose, qui se définit comme « l'épaississement et la perte d'élasticité de la paroi des artères de toutes tailles » (11). En effet, le processus athérosclérotique se constitue de lésions artérielles localisées, au sein d'artères de gros et de moyen calibre, entraînant une diminution du calibre artériel et ce dans des zones privilégiées : ostium, bifurcation, courbure.

Actuellement, il est possible de retenir trois grandes étapes évolutives dans la description anatomo-pathologique de l'athérosclérose : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la lésion compliquée (12).

Une classification plus détaillée, réalisée à partir de l'étude histologique d'artères coronaires humaines, a été proposée par H. Stary en 1995 et retenue par l'American Heart Association (AHA)(13). Elle se décompose en 8 stades, dans lesquels plusieurs événements physiopathologiques du processus athérosclérotique, successifs ou concomitants, peuvent être distingués.

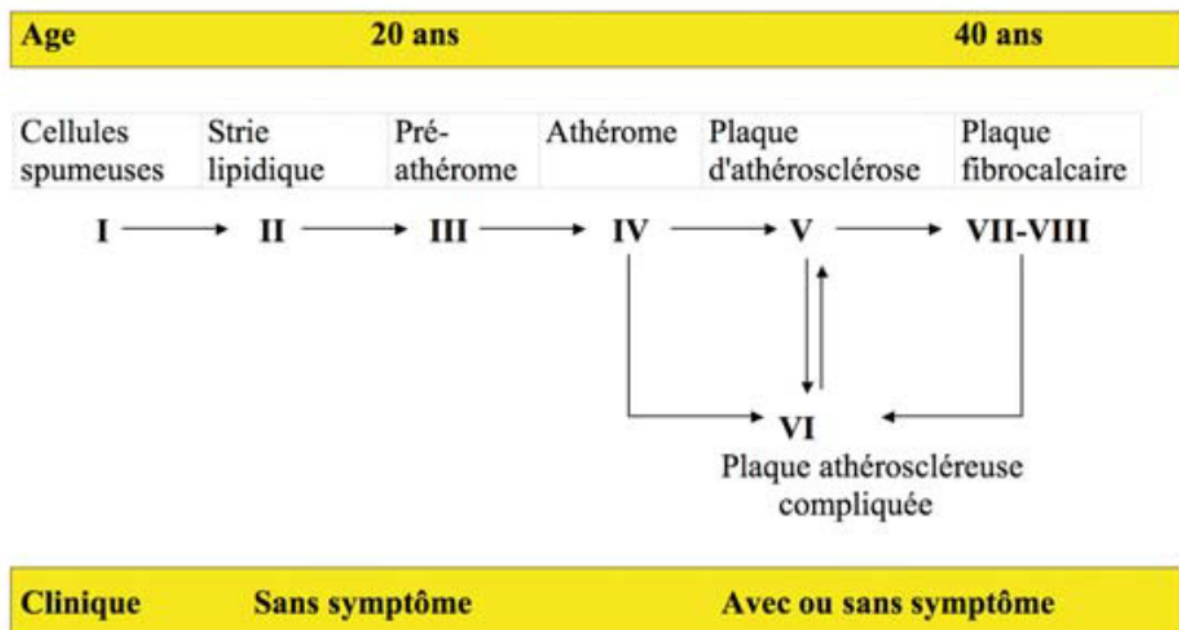


Figure 1 : Les différents stades du processus d'athérosclérose

Source : Paul et al. 2009 (9)

Le stade I correspond à la présence de cellules spumeuses isolées « foam cells » au niveau de l'intima. Il s'agit de macrophages contenant une quantité importante de lipides dans leur cytoplasme.

Le stade II est défini par la présence de stries lipidiques. Elles font suite à l'accumulation d'un grand nombre de cellules spumeuses d'origine macrophagique, mais également de cellules musculaires lisses (CML) gorgées de lipides. Elles réalisent de petits amas, visibles à l'œil nu, faisant légèrement saillie dans la lumière artérielle. Les lipides sont encore uniquement intracellulaires.

Le stade I et II peuvent se voir avant l'âge de 10 ans et sont asymptomatiques. Les stries lipidiques peuvent encore régresser ou continuer d'évoluer vers les stades supérieurs qui témoignent de la progression de la lésion d'athérosclérose.

Le stade III ou pré-athérome, peut survenir chez le jeune adulte. Il reprend les lésions du stade précédent, en y ajoutant une accumulation abondante de dépôts lipidiques extracellulaires. Ce phénomène s'explique par la mort des cellules spumeuses, à l'origine de la libération de faibles quantités de lipides, réalisant des petits agrégats sans formation véritable de centre lipidique.

Le stade IV correspond à la formation du noyau, ou cœur lipidique, définissant l'athérome ou plaque simple. Il fait suite au regroupement des lipides extra et intracellulaires en amas. Il n'existe à ce stade pas encore de réaction fibreuse.

Le stade V définit la plaque d'athérosclérose mature. Le noyau lipidique est isolé de la lumière artérielle par une chape fibreuse qui l'entoure. La formation de cette chape fibromusculaire est assurée par les CML, qui ont migré à partir de la média, et proliféré dans l'intima, imposant ainsi un remaniement de la matrice extracellulaire. Elle se constitue de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine et de fibrine. Cette plaque d'athérosclérose simple est celle correspondant à la définition de l'OMS.

L'évolution du stade V vers le stade VI survient de manière irrégulière, après 40 ans, et reste longtemps asymptomatique.

Le stade VI ou stade de la lésion compliquée, se décompose en 3 types de complications :

- La rupture de la chape fibreuse (stade VIa),
- L'hémorragie intra-plaque (stade VIb)
- La thrombose (stade VIc).

La mise en contact du sang avec les éléments pro-thrombotiques du noyau lipidique déclenche un phénomène de thrombose, par l'activation plaquettaire et l'activation de la cascade de coagulation. Ces processus thrombotiques locaux sont infracliniques dans 90% des cas et spontanément résolutifs (11).

Parfois, il arrive que le thrombus rétrécisse la lumière artérielle sans être totalement occlusif, ou se détache de la paroi, créant ainsi une embolie artérielle dans le territoire d'aval. Le thrombus peut également réaliser une obstruction complète de l'artère, aboutissant ainsi, en l'absence de collatéralité suffisante, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

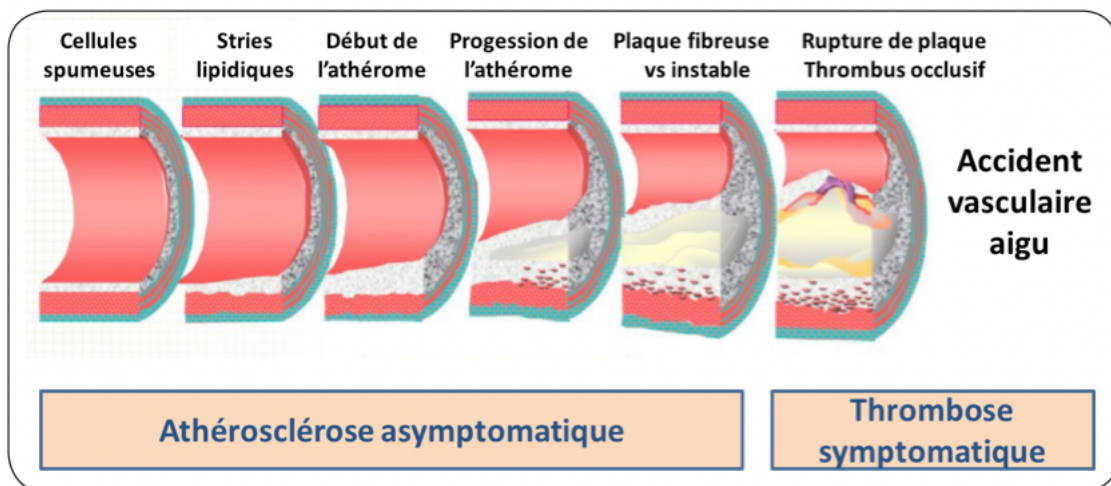


Figure 2 : Histoire naturelle de l'athérosclérose conduisant à un accident aigu.

Source : Scheen et al. - 2018 (14)

Le stade VII correspond à la présence de plaques très calcifiées et le stade VIII à la présence de plaques scléreuses. Ils s'observent à des âges plus avancés. Ils peuvent être considérés comme des évolutions terminales de la plaque d'athérome, mais gardent la capacité de se compliquer et donc de revenir au stade précédent. En effet, le stade VII se définit par des plaques d'athérome lourdement calcifiées en lien avec la constitution et le dépôt de composés calciques au niveau de l'intima et de la média. Ce processus rend la plaque friable, et prédisposée à la rupture sous l'influence de facteurs hémodynamiques mécaniques favorisants.

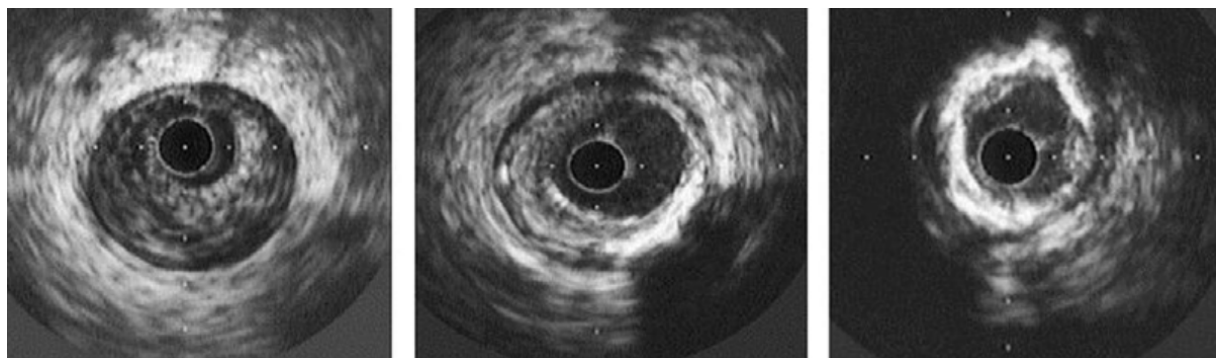


Figure 3 : Visualisation par IVUS (intra vascular ultrasound).

A gauche : Plaque molle. Au centre : Plaque mixte ou faiblement calcifiée. A droite : Plaque calcifiée

Source : De Franco et Nissen - 2001 (15)

La gravité des lésions d'athérosclérose dépend de leur localisation, de leur précocité, de leur vitesse d'installation, et aussi de leur composition. Il est admis actuellement que les plaques stables, ont un noyau lipidique de petite taille et sont entourées d'une chape fibreuse épaisse riche en CML et collagène.

A l'inverse, les plaques dites instables, ont un noyau lipidique volumineux (30 à 40% du volume total de la plaque) entouré d'une fine chape fibreuse, pauvre en collagène et CML les rendant

plus vulnérables à la rupture. Les plaques les plus à risque, ayant subi une rupture, sont riches en cellules inflammatoires, contenant de nombreux macrophages mais aussi des lymphocytes T activés, des cellules dendritiques et des mastocytes activés libérant des cytokines pro-inflammatoires (16). L'instauration d'un état pro-inflammatoire, d'intensité faible mais chronique et permanent, pérennise les dysfonctionnements cellulaires et moléculaires locaux, favorisant la majoration et la fragilisation de la lésion athéromateuse. L'évolution finale critique est la sténose artérielle sévère symptomatique, et/ou la rupture de la plaque lipidique calcifiée entraînant une ischémie des territoires en aval de la lésion (14).

## **I.2. Facteurs de risque cardiovasculaire**

Un facteur de risque cardiovasculaire se définit comme un élément clinique ou biologique majorant le risque d'incidence d'un événement cardiovasculaire.

Une relation de causalité est indispensable entre le facteur de risque et l'événement cardiovasculaire présenté par le patient. Pour cela, il faut que le facteur de risque :

- Précède la pathologie
- Ait un caractère universel
- Ait une relation dose-effet
- Ait une explication physiopathologique plausible
- Ait une liaison statistique forte observée similairement dans l'ensemble des études épidémiologiques dans des populations différentes
- Ait une liaison indépendante d'un autre facteur de risque

Communément, les facteurs de risque cardiovasculaire sont classés selon leur caractère modifiable ou non modifiable.

### **I.2.1. Facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables :**

#### **I.2.1.1. L'âge**

L'âge est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire chez l'homme de 50 ans ou plus et chez la femme de 60 ans ou plus.

#### **I.2.1.2. Le sexe**

Le sexe masculin est un autre facteur de risque cardiovasculaire non modifiable. En période d'activité génitale, les hommes sont davantage exposés aux événements cardiovasculaires (possible rôle protecteur des œstrogènes). Après la ménopause, cette différence diminue rendant le risque identique entre les deux sexes après 65 – 70 ans (17).

#### **I.2.1.3. Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce**

C'est un facteur de risque majeur. Il se définit comme la présence d'un infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un apparenté du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin, ou avant l'âge de 65 ans chez la mère ou un apparenté du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin (18).



## **I.2.2. Facteurs de risque cardiovasculaire modifiables :**

### **I.2.2.1. Tabagisme**

Qu'il soit actif ou passif, il s'agit d'un facteur de risque majeur. C'est la première cause de décès évitable en France. Il multiplie par deux le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, et par trois le risque d'infarctus du myocarde (19,20). En France, environ 250 000 hospitalisations et 17 000 décès par maladies cardiovasculaires sont directement attribuables au tabagisme chaque année. Si la part de décès liée au tabac semble s'infléchir actuellement pour les hommes, elle continue d'augmenter de 5% par an en moyenne chez les femmes (21). C'est le facteur essentiel et souvent isolé des événements coronariens des sujets jeunes (22).

### **I.2.2.2. Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) touche 10 à 15 % de la population française, près de 1 adulte sur 3 (23). Elle se définit par des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg dans la population générale. L'âge, le poids, l'alcool et la consommation excessive de sel potentialisent l'hypertension artérielle. Il existe un lien continu entre le niveau tensionnel et le risque cardiovasculaire. Son retentissement concerne principalement : le cœur avec la coronaropathie et l'insuffisance cardiaque, le cerveau avec les AVC, le rein avec l'insuffisance rénale.

### **I.2.2.3. Dyslipidémie**

La dyslipidémie, principalement celle liée à des taux élevés de LDL-c (low-density lipoprotein cholesterol) plasmatiques, représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur, notamment pour la maladie coronaire. Au cours des 30 dernières années, la charge mondiale des dyslipidémies ne cesse d'augmenter. Le taux plasmatique élevé de LDL-c est le 8<sup>ème</sup> facteur de risque de décès depuis 2019 (24). Il existe certes une composante génétique, mais les facteurs en cause sont majoritairement alimentaires, en lien avec des apports excessifs en acides gras saturés. Chez un patient sans facteur de risque cardiovasculaire associé, le taux normal de LDL-c est inférieur à 1,6 g/L. Un taux de HDL-c (high density lipoprotein cholesterol) supérieur à 0,4 g/L constitue quant à lui, un facteur protecteur.

### **I.2.2.4. Le diabète**

Selon les recommandations de l'OMS, le diabète se définit par :

- Une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L constatée à 2 reprises.
- Ou une glycémie aléatoire  $\geq 2$ g/L et signes cliniques d'hyperglycémie.

Le glucose plasmatique à jeun, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et le test de tolérance au glucose oral peuvent être utilisés en cas de doute diagnostique.

Le diabète est considéré de nos jours comme une véritable épidémie, touchant plus de 415 millions de personnes dans le monde (25). L'allongement de l'espérance de vie, la sédentarité, et les modifications de l'alimentation expliquent l'augmentation du nombre de patients diabétiques, en particulier de type 2. Il est estimé que d'ici 2040, 642 millions de personnes seront diabétiques, soit une augmentation de plus de 50 % par rapport à aujourd'hui (26).

En France, en 2016, plus 3,3 millions de personnes étaient traités pharmacologiquement pour un diabète, soit 5% de la population (27) . Le diabète de type 1 (DT1) concerne environ 10 % des patients diabétiques. Le diabète de type 2 (DT2) prédomine largement , en représentant environ 90 % des patients diabétiques (28).

Le DT1 débute généralement avant 20 ans et augmente considérablement le risque cardiovasculaire. Son mécanisme le plus plausible est une réaction auto-immune spécifique d'organe à médiation cellulaire, provoquant une destruction des cellules bêta pancréatiques, à l'origine d'une carence absolue en insuline.

Le DT2 survient plus tardivement, mais du fait de sa prévalence importante et croissante, il domine très largement le risque cardiovasculaire. Il se caractérise par l'insulinorésistance, c'est-à-dire une incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau des organes cibles, et l'insulinopénie représentée par une insuffisance de sécrétion d'insuline compte tenu du niveau de glycémie.

Le diabète est responsable de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (maladie coronaire, AVC, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI))

En prévention primaire, tout patient diabétique est considéré comme un patient à risque cardiovasculaire au moins de niveau intermédiaire (29).

#### **I.2.2.5. Le syndrome métabolique**

Le mode de vie occidental sédentaire est à l'origine d'un déséquilibre énergétique entre les dépenses et les apports caloriques. Le syndrome métabolique se définit par une obésité centrale (avec périmètre abdominal  $\geq 94$  cm pour un homme,  $\geq 80$  cm pour une femme) associée à au moins deux des facteurs suivants :

- Triglycérides  $> 1,50$  g/L
- HDL-c  $< 0,40$  g/L pour un homme,  $< 0,50$  g/L pour une femme
- HTA  $\geq 130/85$  mmHg
- Hyperglycémie  $> 1$  g/L ou diabète de type 2.

Les risques de maladie cardiovasculaire et de décès associés au syndrome métabolique sont respectivement multipliés par 1,7 et 1,3 (30,31).

#### **I.2.2.6. Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil**

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) concerne 2 à 4 % de la population générale adulte et présente des conséquences sur la morbidité cardiovasculaire clairement mises en évidence au cours de ces dernières années (32). En effet, il est associé à un risque augmenté d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de morbidité cardiovasculaire globale et de surmortalité cardiovasculaire (33,34).

### **I.3. Diabète et maladie coronaire**

#### **I.3.1. Épidémiologie de la maladie coronarienne chez le patient diabétique**

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité mondiale (35) et la deuxième cause de mortalité (36) en France, après les pathologies néoplasiques.

Le diabète est un facteur de risque majeur pour le développement d'une maladie coronarienne et de ses complications les plus graves (37,38).

En effet, les maladies cardiovasculaires et en priorité les coronaropathies, représentent la première cause de morbidité et de mortalité (soit 75% de la mortalité) chez le patient diabétique. Il double le risque global de maladie coronaire, de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde (IDM) non fatal (39). Une méta-analyse réalisée à partir de 37 études de cohortes prospectives chez plus de 400000 personnes a mis en évidence un risque relatif ajusté accru de mortalité coronariennes de 1,99 chez les hommes diabétiques et de 3,12 chez les femmes diabétiques (40).

Une étude publiée par Haffner *et al.*, montre que les personnes atteintes de DT2 de longue date, sans antécédents d'IDM, ont des taux comparables de mortalité cardiaque et d'IDM avec les personnes non diabétiques ayant un antécédent d'IDM (41). Ces résultats ont été par la suite décriés et ne semblent plus refléter la réalité de nos jours.

Ces chiffres, pourraient s'expliquer par l'association fréquente à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, par des anomalies du profil lipidique et de l'hémostase (augmentation de l'agrégation plaquettaire et du fibrinogène, diminution de l'activité fibrinolytique). De plus, la maladie coronarienne chez le patient diabétique présente certaines particularités.

#### **I.3.2. Particularité de la maladie coronarienne chez le patient diabétique**

##### **I.3.2.1. Le caractère silencieux de la maladie coronarienne chez le patient diabétique**

L'IDM non reconnu est une entité clinique, avec une incidence probablement sous-estimée de 35 % dans les populations à haut risque cardiovasculaire (42).

La prévalence d'IDM silencieux dans la population diabétique, diagnostiqué par un électrocardiogramme (ECG) au repos, est d'environ 4 %. Ce chiffre augmente avec l'utilisation d'une imagerie cardiaque (43).

Des études réalisées chez des patients diabétiques ont démontré que les IDM silencieux détectés à l'ECG par des ondes Q pouvaient représenter jusqu'à un tiers des IDM identifiés (44).

L'ischémie myocardique silencieuse (IMS), est une autre entité fréquente chez les personnes diabétiques. Selon les études, sa prévalence varie dans cette population de 6 % (45) à 35 % (46). Elle peut être liée à une atteinte coronarienne sténosante, mais également à une dysfonction endothéliale, une microcirculation défaillante et une réserve coronarienne anormale (47).

Le caractère asymptomatique de l'ischémie n'est pas clairement expliqué. La présence d'une neuropathie, notamment autonome cardiaque, chez le patient diabétique, constitue la principale hypothèse (48).

### **I.3.2.2. Gravité de la maladie coronarienne chez le patient diabétique**

L'atteinte coronarienne est plus grave et plus étendue chez les patients diabétiques (4).

Différentes études angiographiques ont mis en évidence, chez les personnes atteintes de diabète, la présence de lésions coronaires diffuses pluri tronculaires et calcifiées, ainsi qu'une atteinte plus accentuée sur le réseau coronaire distale (3,49).

Les CML vasculaires subissant une transformation ostéogénique, sont probablement à l'origine de la calcification vasculaire décrite chez le patient diabétique (50). Ce processus de calcification vasculaire est entraîné par des mécanismes spécifiques associés au diabète tels que le stress oxydatif, l'activation de la protéine kinase C (PKC), le polyol et les voies de l'hexosamine qui sont dictés par l'hyperglycémie (51–55).

Les lésions coronariennes des patients atteints de diabète, plus particulièrement ceux atteints de DT2, sont associées à une fréquence plus importante de plaques athéromateuses calcifiées, à chape fibreuse mince et à noyau lipidique volumineux, les rendant davantage vulnérables et propices à la rupture (56).

Il est également rapporté une réduction de la collatéralité coronarienne en lien avec l'ischémie myocardique chronique (57).

### **I.3.3. Dépistage et prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique**

#### **I.3.3.1. Stratification du risque cardiovasculaire**

Les récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) publiées en 2019 (29), reprennent les lignes directrices européennes de 2016 pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les personnes atteintes de diabète (58).

Le Tableau 1 ci-dessous expose les différentes catégories de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques.

Tableau 1 : Catégories de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète

Source : 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD – Cosentino et al.(29)

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>Très haut risque</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec un diabète <b>et</b> une maladie cardiovasculaire établie</li> <li>• <b>Ou</b> autre atteinte d'organe cible : protéinurie, insuffisance rénale, hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie</li> <li>• <b>Ou</b> <math>\geq 3</math> facteurs de risque majeurs associés : âge, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité</li> <li>• <b>Ou</b> un DT1 depuis <math>\geq 20</math> ans</li> </ul> |
| <b>Haut risque</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec un diabète depuis <math>\geq 10</math> ans, sans atteinte d'organes cibles ni facteurs de risque additionnels</li> </ul>   |
| <b>Risque modéré</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients jeunes : <math>&lt; 35</math> ans avec une DT1 ou <math>&lt; 50</math> ans et un DT2</li> <li>• Avec une durée d'évolution du diabète de <math>&lt; 10</math> ans</li> <li>• Sans facteurs de risque associés</li> </ul>  |

Abréviations : DT1 = diabète de type 1, DT2 = diabète de type 2

### I.3.3.2. Dépistage de la maladie cardiovasculaire

Les dernières recommandations concernant l'utilisation de tests biologiques, d'électrocardiogramme et d'imagerie, dans le cadre du dépistage de la maladie cardiovasculaire chez les patients diabétiques asymptomatiques sont présentées ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations d'utilisation des examens biologiques, ECG et d'imagerie, pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques asymptomatiques

Source : 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD – Cosentino et al. (29)

| Recommandations  | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| Le dépistage de la micro-albuminurie est indiqué pour identifier les patients à risque de développer une insuffisance rénale, ou à haut risque d'événement cardiovasculaire  | I      | B      |
| Un ECG de repos est indiqué chez les patients diabétiques avec une hypertension ou une suspicion de maladie cardiovasculaire   | I      | C      |
| L'évaluation de la surcharge athéromateuse carotidienne et/ou fémorale par échographie doit être considérée comme un modificateur de risque cardiovasculaire, chez des patients diabétiques asymptomatiques                            | Ila    | B      |
| Le score calcique coronaire doit être considéré comme un modificateur de risque cardiovasculaire, chez des patients diabétiques asymptomatiques et à risque CV modéré  | IIb    | B      |
| Un scanner coronaire injecté ou une imagerie fonctionnelle doivent être envisagés chez les patients diabétiques asymptomatiques pour le dépistage de la maladie coronaire  | IIb    | B      |
| L'indice bras-cheville doit être considéré comme un modificateur du risque cardiovasculaire  | IIb    | B      |
| La détection d'une plaque d'athérosclérose carotidienne ou fémorale par scanner ou IRM doit être considérée comme un modificateur du risque cardiovasculaire, chez les patients diabétiques, à risque cardiovasculaire modéré ou élevé | IIb    | B      |
| Le dépistage échographique de l'épaisseur intima-média carotidienne n'est pas recommandé   | III    | A      |
| La détermination des marqueurs biologiques circulant n'est pas recommandée pour la stratification du risque cardiovasculaire   | III    | B      |
| Les scores de risques développés en population générale ne sont pas recommandés pour la stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique   | III    | C      |

Abréviations : CV = cardiovasculaire, ECG = électrocardiogramme, IRM = imagerie par résonance magnétique

### I.3.3.3. La place des thérapeutiques en prévention primaire

#### I.3.3.3.1. Les traitements hypolipémiants

Les sociétés savantes ont également établi des recommandations précises quant à l'utilisation en pratique des traitements hypolipémiants.

Ces recommandations concernent à la fois les cibles biologiques à atteindre et la stratégie thérapeutique permettant d'y arriver (Tableau 3 et 4).

La définition des cibles thérapeutiques en prévention primaire repose directement sur les niveaux de risque cardiovasculaire exposés précédemment.

Tableau 3 : Recommandations d'usage des traitements hypolipémiants, valeurs cibles recommandées

Source : 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD – Cosentino et al.(29)

| Valeurs cibles   | Classe | Niveau de preuve |
|--|--------|------------------|
| Chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire modéré, une cible de LDL-C < 1 g/l est recommandée   | I      | A                |
| Chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, une cible de LDL-C < 0.7 g/l et une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C sont recommandées                                  | I      | A                |
| Chez les patients diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire, une cible de LDL-C < 0.55 g/l et une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C sont recommandées                            | I      | B                |
| Chez les patients diabétiques de type 2, un objectif secondaire des taux cibles de non-HDL-C < 0.85 g/l pour les patients à très haut risque et < 1 g/l pour les patients à haut risque sont recommandés | I      | B                |

Abréviations : HDL-C = High density lipoprotein cholesterol, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol

Tableau 4 : Recommandations concernant la stratégie thérapeutique hypolipémiante

Source : 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD – Cosentino et al.(29)

| Stratégie thérapeutique   | Classe | Niveau de preuve |
|---|--------|------------------|
| Les statines sont recommandées comme traitement hypolipémiant de première intention chez les patients diabétiques avec des taux élevés de LDL-c   | I      | A                |
| Si les cibles de LDL-c ne sont pas atteintes, une combinaison thérapeutique statines + ezetimibe est recommandée  | I      | B                |
| Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, avec des taux de LDL-c supérieurs aux valeurs cibles malgré une dose maximale de statines combinée à de l'ézetimibe ou en cas d'intolérance aux statines, l'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9 est recommandée | I      | A                |
| Des mesures hygiéno-diététiques associées à un traitement par fibrates doivent être envisagées chez des patients avec des taux élevés de triglycérides et des taux bas de LDL-c   | Ila    | B                |
| L'intensification des doses de statines doit être envisagée avant le passage en bithérapie hypolipémiante   | Ila    | C                |
| Les statines doivent être introduites chez le patient diabétique de type 1 à haut risque cardiovasculaire, quels que soient les taux de LDL-c   | Ila    | A                |
| Les statines doivent être envisagées chez les patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 30 ans   | Ilb    | C                |

Abréviations : LDL-c = Low density lipoprotein cholesterol, PCSK9 = Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9



### I.3.3.3.2. Les traitements anti-agrégants

Les recommandations concernant la mise en place d'un traitement anti-agrégant en prévention primaire chez les patients diabétiques ne diffèrent pas de celles existant pour la population générale.

La seule molécule antiagrégante ayant sa place en prévention primaire est l'acide acétylsalicylique (ou aspirine). Son utilisation réduit le risque d'événement vasculaire occlusif, mais augmente le risque de saignement grave, rendant son utilisation en prévention primaire discutable.

L'étude randomisée ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) publiée en 2018 dans le New England journal of medicine (NEJM), a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine à une dose de 100 mg par jour, par rapport au placebo, chez 15 480 patients diabétiques sans maladie cardiovasculaire évidente (59). Le critère principal d'efficacité était la survenue d'un événement cardiovasculaire grave : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, ou le décès par toute cause vasculaire à l'exception de toute hémorragie intracrânienne. Le critère principal de sécurité correspondait à la survenue d'un événement hémorragique grave. Au cours d'un suivi moyen de 7,4 ans, des événements vasculaires graves se sont produits chez un pourcentage significativement plus faible de participants du groupe aspirine que dans le groupe placebo (658 participants [8,5 %] contre 743 [9,6 %] ; rapport de taux, 0,88 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,79 à 0,97 ; P = 0,01). En revanche, des saignements majeurs sont survenus chez 314 participants (4,1 %) dans le groupe aspirine, contre 245 (3,2 %) dans le groupe placebo (rapport de taux, 1,29 ; IC à 95 %, 1,09 à 1,52 ; P = 0,003). En conclusion, les avantages absolus de l'aspirine ont été largement contrebalancés par le risque important de saignements.

Tableau 5 : Recommandations concernant l'utilisation d'anti-agrégants chez le patient diabétique en prévention primaire

Source : 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD – Cosentino et al.(29)

| Recommandations  | Classe | Niveau de preuve |
|--|--------|------------------|
| Chez les patients diabétiques à haut risque ou très haut risque cardiovasculaire, l'acide acétylsalicylique à 75-100 mg/jour doit être envisagé en prévention primaire | IIb    | A                |
| Chez les patients diabétiques à risque cardiovasculaire modéré, l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandé   | III    | B                |
| Une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons doit être envisagée   | IIa    | A                |

### **I.3.3.3. Traitements anti-diabétiques cardioprotecteurs**

#### **I.3.3.3.1. Les traitements analogues du GLP-1**

Les traitements analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agissent par l'intermédiaire d'un récepteur exprimé au niveau des cellules pancréatiques ( $\beta$ ) et de certains tissus périphériques comme le système nerveux central et périphérique, les reins, les poumons, le cœur et le tractus digestif. Leur activation stimule la sécrétion d'insuline, augmente la biosynthèse d'insuline, stimule la prolifération et la survie des cellules et diminue la mort cellulaire. Enfin, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et augmente le sentiment de satiété.

Les analogues du GLP-1 sont recommandés chez les patients diabétiques de type 2 avec un risque cardiovasculaire haut ou très haut, pour réduire le risque de survenu d'événements cardiovasculaires. Un essai clinique randomisé publié en 2016 dans le NEJM, a montré que chez les patients atteints de DT2 à haut risque cardiovasculaire, le taux de décès cardiovasculaire, le taux de décès toutes causes, d'IDM non fatal ou d'AVC non fatal étaient plus faibles chez les patients recevant un traitement par Liraglutide que ceux recevant un placebo (60). Dans une méta-analyse de 7 essais incluant 56 004 patients, Kristensen et al. (61) ont montré que l'utilisation d'analogues du GLP-1 chez le patient diabétique de type 2, réduisait le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, AVC ou IDM) de 12 % (HR 0.88, IC 95 % 0.82-0.94 ;  $p < 0.001$ ), le taux de mortalité toutes causes confondues de 12 % (HR 0.88, IC 95 % 0.83-0.95 ;  $p = 0.001$ ), et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 9 % (HR 0.91, IC 95% 0.83-0.99 ;  $p = 0.028$ ).

#### **I.3.3.3.2. Les traitements inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium-glucose**

Les traitements inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) : Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, sont recommandés chez les patients atteints de DT2, avec un risque CV haut ou très haut, pour réduire le risque de survenu d'événement cardiovasculaire (62). Dans une méta-analyse de 3 études cas-témoins, incluant 336 334 personnes atteintes de diabète de type 2, indemnes de maladie cardiovasculaire, Wright et al. (63) ont mis en évidence une réduction de 18 % du risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires majeurs chez les patients traités par inhibiteur du SGLT2 (OR 0.82, IC 95 % 0.73-0.92).

### **I.4. Le score calcique**

Le CAC s'est imposé comme étant un indicateur robuste de risque d'événement coronarien, dans une population asymptomatique, en prévention primaire (64), (65).

Sa quantification a été effectuée pour la première fois en 1990 par Agatston et al. (7).

Il s'agit d'un marqueur direct de la quantité d'athérome présent sur les artères coronaires. Il intègre les effets cumulatifs des facteurs de risque cardiovasculaire mesurables mais aussi non mesurables, en tenant compte de la vulnérabilité individuelle (66).

#### I.4.1. Obtention du score calcique

Le CAC est déterminé à partir d'un scanner thoracique, sans injection de produit de contraste, avec une acquisition limitée à la zone myocardique. Sa durée de réalisation est très rapide, durant une apnée de 3 à 5 secondes.

L'utilisation de scanner faible dose avec une dose efficace de 0,37 mSv permet de limiter l'exposition du patient à des rayonnements ionisants, avec des doses de radiation inférieures à celles utilisées dans les dépistages nationaux du cancer du sein (67).

Une calcification coronaire se définit comme une lésion de densité supérieure à 130 unités Hounsfield (UH) et de surface supérieure ou égale à 1mm<sup>2</sup> (68).

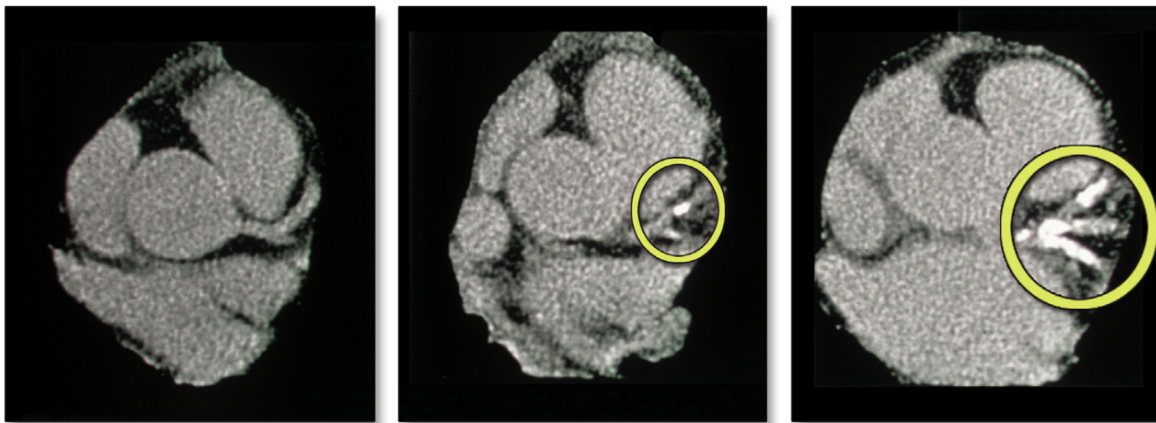


Figure 4 : à gauche : scanner thoracique normal, sans calcification. Au milieu : plaque calcifiée modérée, sur l'artère interventriculaire antérieure et sur l'artère circonflexe. A droite : plaque calcifiée sévère sur le tronc coronaire gauche

Source : Hecht et al. 2015 (69)

Le CAC se quantifie de manière semi-automatique grâce à un logiciel développé par Agatston et al., après délimitation manuelle des calcifications coronaires par l'opérateur (70). Il correspond au produit de la densité de la plaque – classée en catégories de 1 à 4, de densité croissante en UH – par la surface de la plaque en mm<sup>2</sup> (71)

#### I.4.2. Bien fondé du score calcique

Plusieurs caractéristiques du CAC font de lui un outil optimal pour la stratification du risque cardiovasculaire. En effet, il est clairement reconnu que les calcifications des parois des artères coronaires sont un marqueur hautement spécifique d'athérosclérose (72,73)

Tout d'abord, la tomodensitométrie est un examen très sensible pour la détection des structures calciques, y compris les petites calcifications dans les parois coronaires. De plus, la présence de ces calcifications est quasi pathognomonique de la plaque d'athérome, étant donné que seulement quelques maladies peu communes peuvent donner également ce résultat (74).

Même si la tomodensitométrie sans contraste ne détecte pas les plaques sans calcification, une étude histopathologique a mis en évidence que la charge en calcium est fortement corrélée à la surface de la plaque coronaire totale (75).

Enfin, il est admis que les sténoses coronaires graves dues à des plaques non calcifiées sont rares (76,77).

Pour autant, là où le volume des calcifications coronaires est prédictif du risque cardiovasculaire, une densité élevée des plaques semble au contraire diminuer leur risque de rupture (78,79)

Le CAC détient ainsi une valeur pronostique supplémentaire en comparaison aux mesures ponctuelles des autres facteurs de risque.

Les différentes études comparant les facteurs de risque traditionnels et plusieurs biomarqueurs plus récents (indice bras–cheville, l'épaisseur intima-média de la carotide, la protéine C réactive à haute sensibilité) pour la prédiction d'événement cardiovasculaire athéromateux et coronarien ont quant à elles, montré des améliorations minimales ou nulles (80–83)

Effectivement, en tant que marqueur de la charge de la plaque coronaire, le CAC se positionne comme une mesure globale de l'exposition individuelle aux facteurs de risque coronaire au cours de la vie et de la susceptibilité ou de la résistance vasculaire à ces facteurs (66).

#### **I.4.3. Score calcique en pratique :**

Le CAC évalue les calcifications coronariennes et suppose que chaque calcification représente une plaque d'athérosclérose.

Une stratification des patients est ensuite réalisée selon le score d'Agatston (65) :

- CAC = 0 : normal
- CAC < 10 : très faible risque
- CAC entre 10 et 100 : faible risque
- CAC entre 100 et 400 : risque modéré
- CAC > 400 : risque élevé

Son évaluation se fait par rapport à des sujets de même âge, de même sexe et de même ethnie (84).

Au début des années 2000, plusieurs études cliniques ont mis en évidence le rôle prédictif du score calcique, facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires indésirables (64,85).

Deux grandes cohortes prospectives, la Multi-Ethnic Study of Artherosclerosis (MESA) aux États-Unis et la Heinz Nixdorf Recall Study en Allemagne, ont apporté des preuves supplémentaires sur la valeur pronostique de l'indice CAC (65,86).

Dans ces deux études, le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse et coronarienne était de 9 à 16 fois plus élevé chez les personnes avec un CAC sévère, en comparaison avec ceux n'ayant pas de calcifications.

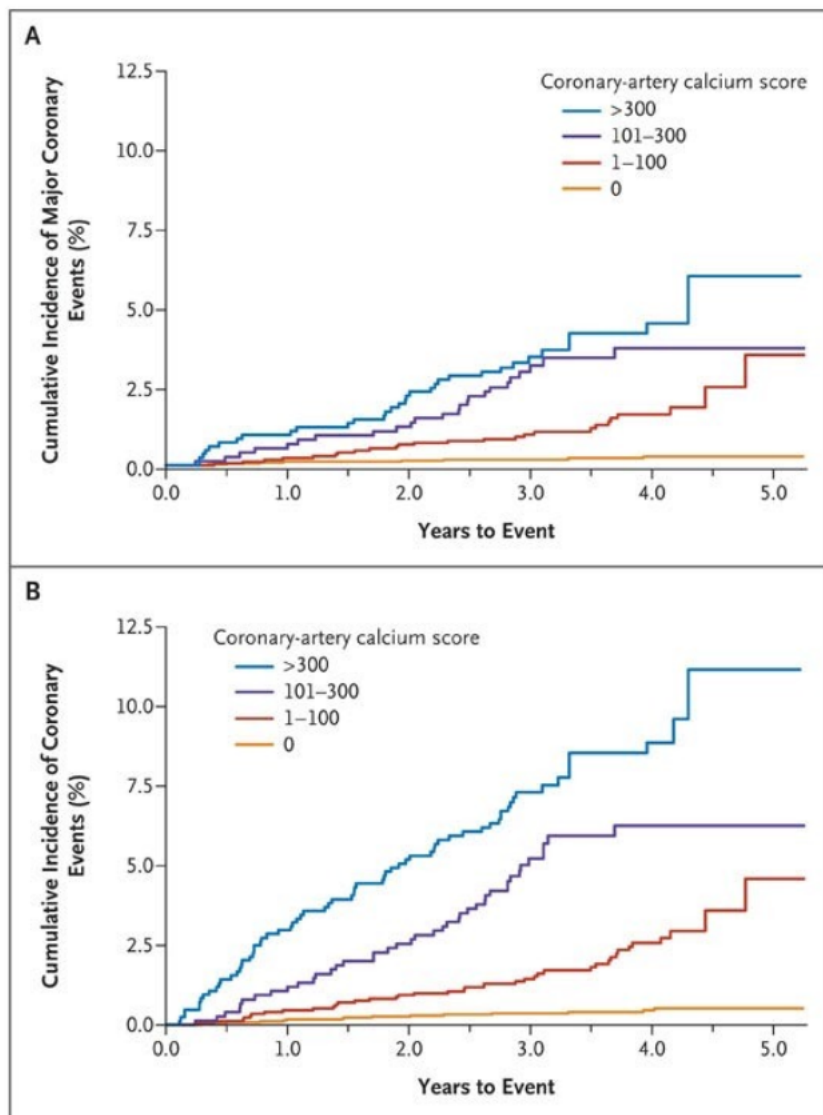


Figure 5 : Courbes de Kaplan Meier non ajustées pour les événements coronariens chez les patients ayant un score calcique coronaire de 0, de 1 à 100, de 101 à 300 et supérieur à 300. La figure A représente la survenue d'événements coronariens majeurs : infarctus du myocarde ou décès par maladie coronarienne. La figure B représente la survenue de tout événement coronarien. Toutes les différences entre les courbes sont statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ).

Source : Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups – Detrano et al. - NEJM March 2008 (65)

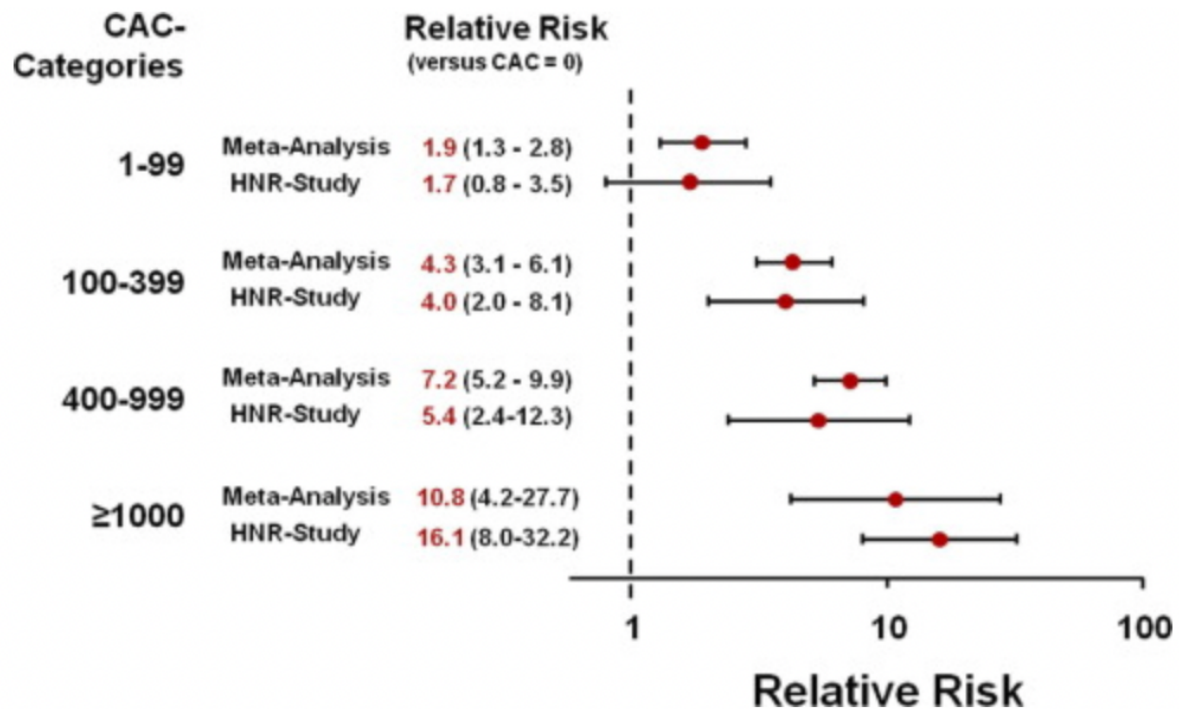


Figure 6 : Risques relatifs et intervalles de confiance (IC) à 95% des catégories de CAC 1-99 ; 100-399 ; 400-999 et ≥1000, sur une période de suivi de 5 ans, dans l'étude Heinz Nixdorf Recall Study (HNR)

Abréviations : CAC = score calcique coronaire ; HNR = Heinz Nixdorf Recall Study

Source : Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis : The Heinz Nixdorf Recall Study (86)

D'autres études menées en Europe et aux États-Unis confirment également ces résultats (87,88).

Ces travaux mettent en relief la qualité discriminante du score calcique, c'est à dire sa capacité de reclassification du risque lorsqu'il est ajouté aux autres facteurs de risque traditionnels et aux scores cliniques.

Ceci est particulièrement intéressant chez les personnes présentant un risque estimé intermédiaire.

Deux études à grande échelle, ont mis en évidence que le risque d'événement cardiovasculaire avec un score calcique nul chez les individus asymptomatiques de la population générale était très faible, même après plus de 10 ans de suivi (89) (90–92).

Ces résultats ont amené le concept de « pouvoir du zéro », appuyant le fait que l'absence de CAC confère un risque d'événement cardiovasculaire futur suffisamment faible, permettant un assouplissement des objectifs de traitement, voire un report de certaines pharmacothérapies spécifiques chez certains de ces patients (93–95).

#### **I.4.3.1. Place du score calcique chez le diabétique**

Dans la population diabétique, actuellement en pleine expansion, le CAC peut jouer un rôle clé pour guider la gestion personnalisée de ce groupe à risque cardiovasculaire accru mais hétérogène, pour lequel il existe de nombreuses pharmacothérapies préventives telles que les statines, l'aspirine, les agonistes du GLP1 (96).

L'étude MESA et d'autres cohortes ont démontré que le score calcique rend possible la stratification du risque chez les personnes diabétiques, les taux d'événements cardiovasculaires étant proportionnels à la charge CAC initiale (97–99).

Une étude observationnelle de 2018 menée par le Walter Reed Medical Center qui comportait 13644 personnes indemnes de maladie cardiovasculaire athéromateuse, a montré que le traitement préventif par statines était associé à une diminution du risque d'événement dans tous les groupes de CAC hormis la strate CAC=0, dans laquelle les taux d'événement avec et sans traitement par statines étaient quasi identiques (100). Ces résultats et ceux attendus des études en cours, pourraient aider à orienter les options thérapeutiques actuellement coûteuses, telles que les analogues du GLP1, vers les patients diabétiques les plus à risque et les plus susceptibles d'en bénéficier (101,102).

La Société Française de Cardiologie (SFC) et la Société Francophone de Diabétologie (SFD) ont proposé en 2021, un algorithme pour la stratification et la gestion du risque coronarien chez les patients diabétiques asymptomatiques (Figure 7).

Cet algorithme soulève le rôle central du score calcique en prévention primaire chez le patient diabétique asymptomatique. En effet, il permet une précision voire une re stratification du risque cardiovasculaire chez des patients initialement considérés à haut risque.

Ainsi, un dépistage du CAC est indiqué chez tout patient diabétique considéré à haut risque cardiovasculaire. Un CAC inférieur à 10 permettra de reclasser les patients en risque CV modéré. Un CAC > 400 permettra un classement dans la catégorie très haut risque cardiovasculaire. Pour un CAC entre 11 et 400, l'âge du patient sera également pris en compte afin de déterminer leur groupe d'appartenance.

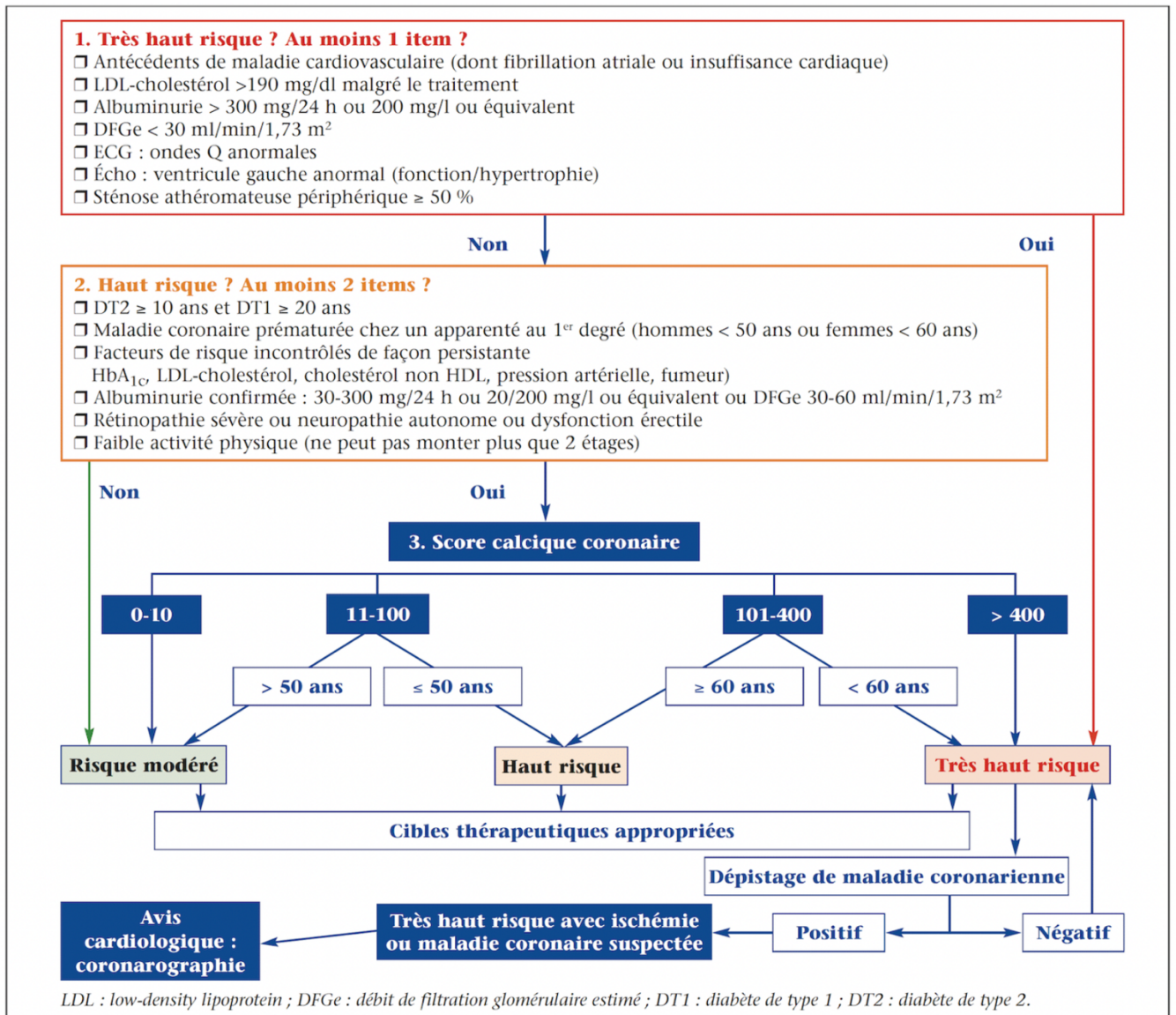


Figure 7 : Algorithme de stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique

Abréviations : DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimatif, DT1 = Diabète de type 1, DT2 = Diabète de type 2, ECG = Electrocardiogramme, HDL-c = High density lipoprotein cholesterol, LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol

Source : 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. Valensi et al. (103)



Ainsi, le score CAC semble être une aide précieuse à la stratification du risque cardiovasculaire dans la population hétérogène de patients diabétiques, chez qui les échelles de risque actuelles ne sont pas adaptées et pour lesquels l'évaluation du risque cardiovasculaire et notamment de coronaropathie ne peut se baser uniquement sur les facteurs de risque classiques (29). Il permettrait d'identifier les patients les plus à risque, nécessitant un dépistage d'ischémie coronarienne et un traitement clinique préventif plus agressif.

## **II. Place du score calcique chez le patient diabétique asymptomatique**

---

### **II.1. Objectif de l'étude :**

#### **II.1.1. Objectif principal :**

L'objectif principal de notre étude était de décrire l'attitude diagnostique (complément d'investigation) et thérapeutique, à la suite de la détermination d'un CAC, chez les patients diabétiques asymptomatiques, sans antécédent de maladie coronarienne, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges.

Une décision d'examens complémentaires, l'instauration ou la majoration de thérapeutiques ont été jugées consécutives au CAC si réalisées dans l'année suivant sa détermination, en l'absence d'autre motivation.

#### **II.1.2. Objectif secondaire :**

L'objectif secondaire était d'étudier le devenir à moyen terme de ces patients. Nous avons défini deux critères :

- Un critère primaire, qui correspond à la survie sans survenue d'un IDM ou nécessité d'une revascularisation coronaire non liée au CAC
- Un critère secondaire, qui correspond à la survie sans mortalité cardiovasculaire, IDM, revascularisation coronaire non liée au CAC, AVC, accident ischémique transitoire (AIT) et/ou événement ischémique périphérique (défini comme une ischémie aiguë des membres, besoin de revascularisation périphérique ou d'amputation)

### **II.2. Matériels et méthodes**

#### **II.2.1. Cadre de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique, incluant des patients diabétiques de type 1 et de type 2 pris en charge au CHU de Limoges.

#### **II.2.2. Matériels :**

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux de patients diabétiques asymptomatiques ayant bénéficié de la réalisation d'un CAC entre Janvier 2014 et Décembre 2020 au CHU de Limoges. Pour les patients ayant eu plusieurs CAC, seul le premier a été pris en compte.

#### **II.2.3. Méthodes :**

##### **II.2.3.1. Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective de type cohorte monocentrique.

### **II.2.3.2. Population étudiée**

La population cible correspond aux patients diabétiques sans antécédent de maladie coronaire au moment de la réalisation du CAC, asymptomatiques, et ayant été adressés au CHU de Limoges pour un bilan cardiovasculaire dans le cadre du diabète.

### **II.2.3.3. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude les patients :

- Diabétiques (types 1 et 2)
- Sans antécédent coronarien
- Ayant bénéficié d'un CAC dans le cadre de dépistage de maladie coronarienne

### **II.2.3.4. Critères d'exclusion**

- Ont été exclus de l'étude les patients avec des données sur le CAC non disponibles.

### **II.2.3.5. Variables recueillies :**

Les variables ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients.

#### **II.2.3.5.1. Caractéristiques des patients :**

- Age en années
- Sexe
- Indice de masse corporelle (IMC) et obésité définie par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- HTA
- Tabagisme : actif, sevré, absence de tabagisme
- Dyslipidémie
- Antécédents familiaux cardiovasculaires : définis par un historique d'infarctus du myocarde, de mort subite chez un apparenté au premier degré de moins de 55 ans chez l'homme ou de moins de 65 ans chez la femme
- AOMI
- Insuffisance rénale chronique (IRC), définie par une clairance  $< 60$  ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault
- Antécédents de fibrillation auriculaire

#### **II.2.3.5.2. Caractéristiques du diabète**

- Type de diabète
- Durée d'évolution, depuis le diagnostic jusqu'à la date de réalisation du CAC
- Complications microvasculaires du diabète : rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique, microangiopathie diabétique et neuropathie diabétique.

#### **II.2.3.5.3. Caractéristiques biologiques :**

- HbA1c
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL-c et LDL-c, triglycérides

#### **II.2.3.5.4. Traitements en cours :**

- Traitements antidiabétiques : insuline, metformine, sulfamides, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4), agoniste du récepteur GLP-1
- Traitements anti-hypertensifs : bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA), diurétiques thiazidique, anti-aldostérone.
- Traitements hypolipémiants : statines, fibrates
- Traitements anti-agrégants plaquettaires : aspirine, clopidogrel
- Traitements anti coagulants : anti-vitamine K (AVK), anticoagulants oraux directs

#### **II.2.3.5.5. Score calcique**

- Date de réalisation du CAC,
- Valeur du CAC, classée en 4 catégories de risque :
  - 0 : Normal
  - 1 – 99 : Risque faible
  - 100 – 399 : Risque intermédiaire
  - $\geq 400$  : Risque élevé

#### **II.2.3.5.6. Devenir des patients**

Le suivi des patients a été réalisé en ayant recours au dossier médical informatisé, visite ou contact téléphonique, et/ou recherche d'informations auprès du médecin généraliste/cardiologue traitant.

Les événements investigués étaient les suivants : mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal, revascularisation coronaire non liée au CAC, AVC/AIT et événement ischémique périphérique.

### **II.2.3.5.7. Attitude diagnostique et thérapeutique suite à la réalisation du CAC**

La demande d'examens complémentaires ou la prescription thérapeutique à la suite de la réalisation du CAC a été laissée à la discrétion du médecin spécialiste référent. Une décision d'examens complémentaires ou une décision thérapeutique a été considérée comme étant en lien direct avec le CAC si elle était effectuée dans l'année suivant le CAC.

- Réalisation d'un test d'ischémie : date et type de test (épreuve d'effort, échographie de stress, scintigraphie myocardique de stress)
- Réalisation d'une coronarographie : soit d'emblée après le CAC soit secondairement à la suite d'un test d'ischémie positif
- Si une coronarographie est réalisée : la décision thérapeutique était soit un traitement médical, soit une revascularisation par angioplastie coronaire ou par pontage aorto-coronarien.
- Modification des thérapeutiques hypolipémiantes : aucune, introduction d'un traitement ou intensification (définie par l'augmentation de la dose de statines déjà prescrite, passage d'une statine à faible intensité à une de forte intensité, ou rajout de l'ézétimibe)
- Modification des thérapeutiques anti-agrégantes: aucune, monothérapie (aspirine ou clopidogrel) ou association des deux.
- Modification des traitements du diabète : introduction d'analogues du GLP1

### **II.3. Ethique**

L'étude étant observationnelle et rétrospective, aucun avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'a été jugé nécessaire. Lors du recueil de données, les informations ont été anonymisées grâce à un code d'identification généré de manière aléatoire.

### **II.4. Analyse statistique**

Les données ont été décrites en nombres et pourcentages pour les variables catégorielles ; et en moyenne et écart type pour les variables continues de distribution normale, et en médiane et intervalle inter-quartil en cas de distribution non normale. Des tests statistiques paramétriques ont été utilisés pour l'analyse des données. Le test  $\chi^2$  a été employé pour comparer les variables catégorielles. Les variables continues ont été comparées selon le test-ANOVA. La courbe ROC a été réalisée pour évaluer la discrimination du CAC pour l'indication d'une coronarographie d'emblée. Une régression binaire pas à pas a été réalisée pour identifier les facteurs prédictifs de coronarographie d'emblée. Pour décrire l'analyse de survie, les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées avec le test du long-rank. Un  $p < 0.05$  correspondait à une significativité statistique. Toutes les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SSPS (SSPS Inc, Chicago, IL, USA).

## II.5. Résultats

De Janvier 2014 à Décembre 2020, 373 patients diabétiques asymptomatiques et sans antécédent de maladie coronarienne ont bénéficié de la réalisation d'un CAC au CHU de Limoges. Deux patients ont été exclus pour données manquantes. Au total, 371 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 8).

En fonction des valeurs du CAC, la cohorte a été subdivisée en 4 groupes selon la catégorie de risque :

- CAC = 0 (N=90, 24.3%)
- CAC 1-99 (N=111, 29.9%)
- CAC 100-399 (N=70, 18.9%)
- CAC  $\geq$ 400 (N=100, 26.9%)

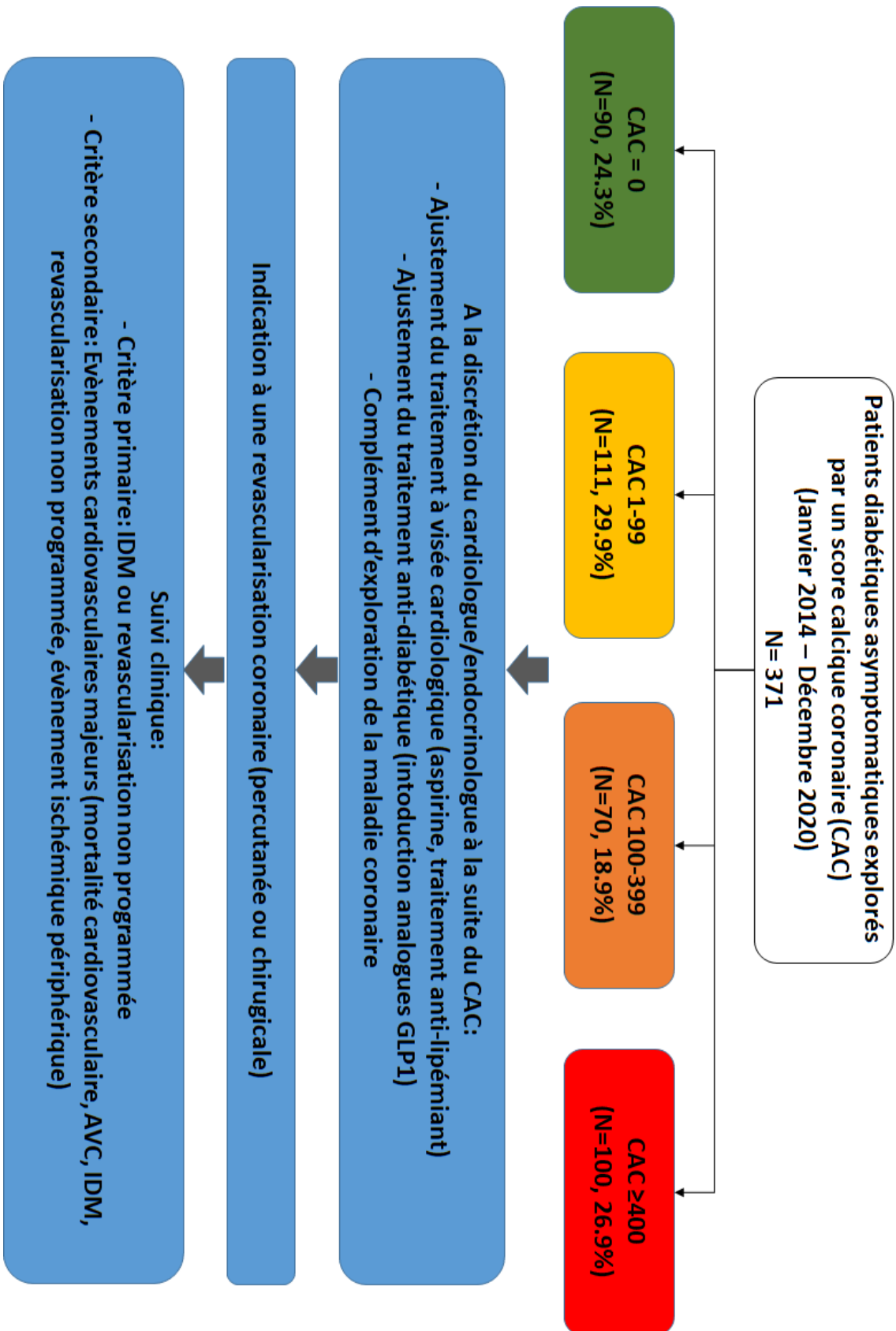


Figure 8 : Protocole de l'étude

Abréviations : AVC = Accident vasculaire cérébral, CAC = Score calcique coronaire, GLP1 = Glucacon-like peptide 1, IDM = Infarctus du myocarde

### II.5.1. Caractéristiques de la population étudiée

L'âge moyen de notre population était de  $59.9 \pm 10.6$  années, et 49.3% étaient des hommes. L'HTA et la dyslipidémie étaient présentes dans 70.9% et 68.5% des cas, respectivement. Un tabagisme actif ou sévère était retrouvé chez 15.1% et 24.5% des patients, respectivement. Une obésité était présente dans 40.4% des cas. Une AOMI était rencontrée chez 6.5% des patients et 12.9% des patients avaient une IRC. Le Tableau n°6 résume les caractéristiques cliniques de la population.

Les patients ayant un CAC  $\geq 100$  étaient plus âgés que ceux ayant un CAC  $< 100$  ( $p < 0.001$ ). Les hommes étaient majoritaires dans les groupes de CAC plus élevés (100-399 et  $\geq 400$ ) ( $p < 0.001$ ) alors que 2/3 (63.3%) des patients avec un CAC 0 étaient des femmes. L'HTA et la dyslipidémie étaient plus prévalentes dans les groupes de CAC plus élevés. L'AOMI et l'IRC étaient plus fréquentes dans le groupe CAC  $\geq 400$  mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ( $p = 0.179$ , et  $p = 0.422$ , respectivement).

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

Abréviations : AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs, CAC = Score calcique coronaire, DS = Déviation standard, FA = Fibrillation auriculaire, HTA = Hypertension artérielle, IMC = Indice de masse corporelle, IRC = Insuffisance rénale chronique

|                                 | Cohorte<br>N=371 | CAC 0<br>N=90   | CAC 1-99<br>N=111 | CAC 100-399<br>N=70 | CAC $\geq 400$<br>N=100 | P                 |
|---------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
| Age; années $\pm$ DS            | 59,9 $\pm$ 10,6  | 53,8 $\pm$ 12,2 | 59,4 $\pm$ 9,1    | 65,2 $\pm$ 7,6      | 63,7 $\pm$ 8,1          | <b>&lt; 0,001</b> |
| Sexe masculin; n(%)             | 183 (49,3)       | 33 (36,7)       | 45 (40,5)         | 38 (54,3)           | 67 (67)                 | <b>&lt; 0,001</b> |
| HTA; n(%)                       | 263 (70,9)       | 52 (57,8)       | 75 (67,6)         | 50 (71,4)           | 86 (86)                 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Dyslipidémie ; n(%)             | 254 (68,5)       | 50 (55,6)       | 79 (71,2)         | 50 (71,4)           | 75 (75)                 | <b>0,022</b>      |
| Tabagisme                       |                  |                 |                   |                     |                         | 0.339             |
| <i>Tabac actif; n(%)</i>        | 56 (15,1)        | 14,5 (15,6)     | 20 (18)           | 12 (17,7)           | 10 (10)                 |                   |
| <i>Tabac sévère; n(%)</i>       | 91 (24,5)        | 18 (20)         | 27 (24,3)         | 21 (30)             | 25 (25)                 |                   |
| IMC; kg/m <sup>2</sup> $\pm$ DS | 31,4 $\pm$ 9,7   | 29,5 $\pm$ 9,4  | 33,3 $\pm$ 10,1   | 30,8 $\pm$ 10,4     | 32,1 $\pm$ 8,2          | <b>0,022</b>      |
| Obésité; n(%)                   | 150 (40,4)       | 37 (41,1)       | 49 (44,1)         | 30 (42,9)           | 34 (34)                 | 0,468             |
| Hérédité CV; n(%)               | 52 (14)          | 8 (8,9)         | 11 (9,9)          | 13 (18,6)           | 20 (20)                 | 0,053             |
| Antécédent de FA; n(%)          | 17 (4,6)         | 2 (2,2)         | 6 (5,4)           | 3 (4,3)             | 6 (6)                   | 0,617             |
| AOMI; n(%)                      | 24 (6,5)         | 2 (2,2)         | 8 (7,2)           | 4 (5,7)             | 10 (10)                 | 0,179             |
| Clairance $< 60$ ml/min; n(%)   | 48 (12,9)        | 12 (13,3)       | 13 (11,7)         | 6 (8,6)             | 17 (17)                 | 0,422             |



La majorité des patients étaient diabétiques type 2 (93.3%). La moitié des patients diabétiques de type 1 (12/25) avaient un CAC = 0. La durée d'évolution moyenne du diabète était de 13,2 ± 9,2 mois sans différence significative entre les 4 groupes (p=0.234).

Globalement, la prévalence des microangiopathies était plus élevée dans le groupe CAC ≥400 par rapport aux autres groupes (p=0.013) (Tableau n°7)

Tableau 7 : Caractéristiques du diabète dans la population d'étude

Abréviations : CAC = Score calcique coronaire

|                                 | <b>Cohorte<br/>N=371</b> | <b>CAC 0<br/>N=90</b> | <b>CAC 1-99<br/>N=111</b> | <b>CAC 100-399<br/>N=70</b> | <b>CAC ≥400<br/>N=100</b> | <b>P</b>     |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Type du diabète</b>          |                          |                       |                           |                             |                           | <b>0,009</b> |
| Type 1; n(%)                    | 25 (6,7)                 | 12 (13,3)             | 7 (6,3)                   | 5 (7,1)                     | 1 (1)                     |              |
| Type 2; n(%)                    | 346 (93,3)               | 78 (86,7)             | 104 (93,7)                | 65 (92,9)                   | 99 (99)                   |              |
| <b>Durée de diabète (mois)</b>  | 13,2 ± 9,2               | 12,6 ± 8,5            | 12,5 ± 10,4               | 12,2 ± 7,8                  | 15,8 ± 9,4                | 0,234        |
| <b>Complications du diabète</b> |                          |                       |                           |                             |                           |              |
| Rétinopathie; n(%)              | 43 (11,6)                | 8 (8,9)               | 13 (11,7)                 | 8 (11,4)                    | 14 (14)                   | 0,750        |
| Néphropathie; n(%)              | 57 (15,4)                | 16 (17,8)             | 14 (12,6)                 | 8 (11,4)                    | 19 (19)                   | 0,407        |
| Neuropathie; n(%)               | 25 (6,7)                 | 7 (7,8)               | 7 (6,3)                   | 4 (5,7)                     | 7 (7)                     | 0,957        |
| Microangiopathie; n(%)          | 103 (27,8)               | 22 (24,4)             | 27 (24,3)                 | 14 (20)                     | 40 (40)                   | <b>0,013</b> |

Les traitements à l'inclusion sont décrits dans le Tableau n°8.

Concernant le traitement antidiabétique, 73.6% des patients étaient sous metformine, 38% recevaient de l'insuline et moins d'un tiers (29.9%) étaient sous agoniste GLP1. Il n'y avait pas de différence significative pour le traitement anti-diabétique entre les 4 groupes de CAC (tous les p>0.05).

Logiquement les patients avec un CAC 100-399 et ≥400 avaient plus de traitements antihypertenseurs (particulièrement des inhibiteurs SRA, des diurétiques thiazidiques et des inhibiteurs calciques) et de statines que les autres groupes (vu une prévalence plus élevée d'hypertension et de dyslipidémie). (Tableau 8)

La proportion des patients sous aspirine à l'inclusion était d'environ 1 patient sur 4 (23.5%) et cette proportion était plus élevée en présence d'un CAC plus important (p<0.001). A l'inclusion, le clopidogrel était prescrit chez uniquement 1.1% des patients ; 4.9% des patients recevaient un traitement anticoagulant.

Tableau 8 : Traitements à l'inclusion de la population d'étude

|                                     | Cohorte<br>N=371 | CAC 0<br>N=90 | CAC 1-99<br>N=111 | CAC 100-399<br>N=70 | CAC ≥400<br>N=100 | P                |
|-------------------------------------|------------------|---------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| <b>Traitement anti-diabétique</b>   |                  |               |                   |                     |                   |                  |
| Metformine; n(%)                    | 273 (73,6)       | 58 (64,4)     | 82 (73,9)         | 56 (80)             | 77 (77)           | 0,114            |
| Sulfamide; n(%)                     | 115 (31)         | 20 (22,2)     | 35 (31,5)         | 26 (37,1)           | 34 (34)           | 0,178            |
| Inhibiteur DDP-4; n(%)              | 80 (21,6)        | 13 (14,4)     | 24 (21,6)         | 20 (28,6)           | 23 (23)           | 0,183            |
| Agoniste GLP1; n(%)                 | 111 (29,9)       | 21 (23,3)     | 38 (34,2)         | 21 (30)             | 31 (31)           | 0,407            |
| Insuline; n(%)                      | 141 (38)         | 41 (45,6)     | 38 (34,2)         | 25 (35,7)           | 37 (37)           | 0,385            |
| <b>Traitement anti-hypertenseur</b> |                  |               |                   |                     |                   |                  |
| Béta-bloquant; n(%)                 | 71 (19,1)        | 16 (17,8)     | 20 (18)           | 15 (21,4)           | 20 (20)           | 0,923            |
| Inhibiteur SRA; n(%)                | 224 (60,4)       | 41 (46,6)     | 63 (56,8)         | 45 (64,3)           | 75 (75)           | <b>0,001</b>     |
| Diurétique thiazidique; n(%)        | 82 (22,1)        | 11 (12,2)     | 21 (18,9)         | 15 (21,4)           | 35 (35)           | <b>0,001</b>     |
| Anti-aldostérone; n(%)              | 16 (4,3)         | 1 (1,1)       | 5 (4,5)           | 2 (2,5)             | 8 (8)             | 0,117            |
| Inhibiteur calcique; n(%)           | 89 (24)          | 19 (21,1)     | 17 (15,3)         | 16 (22,9)           | 37 (37)           | <b>0,002</b>     |
| <b>Traitement hypolipémiant</b>     |                  |               |                   |                     |                   |                  |
| Statine; n(%)                       | 218 (58,8)       | 40 (44,4)     | 59 (53,2)         | 45 (64,3)           | 64 (64)           | <b>0,001</b>     |
| Fibrate; n(%)                       | 29 (7,8)         | 5 (5,6)       | 10 (9)            | 5 (8,6)             | 8 (8)             | 0,821            |
| <b>Traitement anti-thrombotique</b> |                  |               |                   |                     |                   |                  |
| Aspirine; n(%)                      | 87 (23,5)        | 10 (11,1)     | 18 (16,2)         | 19 (27,1)           | 40 (40)           | <b>&lt;0,001</b> |
| Clopidogrel; n(%)                   | 4 (1,1)          | 0             | 0                 | 2 (2,9)             | 2 (2)             | 0,167            |
| Anti-vitamine K; n(%)               | 8 (2,2)          | 1 (1,1)       | 2 (1,8)           | 2 (2,9)             | 3 (3)             | 0,793            |
| Anti-coagulant oraux; n(%)          | 10 (2,7)         | 1 (1,1)       | 5 (4,5)           | 1 (1,4)             | 3 (3)             | 0,439            |

Abréviations : CAC = Score calcique coronaire, DDP4 = Dipeptidyl peptidase -4, GLP1 = Glucagon-like peptide 1, SRA = Système rénine angiotensine

L'HBA1c moyenne était de 7.3±1.4% et le LDL-cholestérol moyen à 0.95±0.34 g/l sans différence significative entre les 4 groupes (p=0.468, p=0.301, respectivement). Le Tableau n°9 montre les caractéristiques biologiques de la population à l'inclusion.

Tableau 9 : Caractéristiques biologiques à l'inclusion de la population d'étude

|                                      | <b>Cohorte<br/>N=371</b> | <b>CAC 0<br/>N=90</b> | <b>CAC 1-99<br/>N=111</b> | <b>CAC 100-399<br/>N=70</b> | <b>CAC ≥400<br/>N=100</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------|
| <b>HBA1C (%)</b>                     | 7,3 ± 1,4                | 7,3 ± 1,3             | 6,9 ± 1,1                 | 7,7 ± 1,7                   | 7,7 ± 1,3                 | 0,468    |
| <b>Cholestérol total (g/l)</b>       | 1,70 ± 0,4               | 1,79 ± 0,5            | 1,70 ± 0,38               | 1,69 ± 0,36                 | 1,61 ± 0,33               | 0,218    |
| <b>LDL cholesterol (g/l)</b>         | 0,95 ± 0,34              | 1,04 ± 0,36           | 0,94 ± 0,32               | 0,96 ± 0,32                 | 0,86 ± 0,36               | 0,301    |
| <b>HDL cholesterol g/l med [IIQ]</b> | 0,46 [0,38-0,55]         | 0,49 [0,40-0,58]      | 0,45 [0,37-0,50]          | 0,47 [0,35-0,55]            | 0,44 [0,38-0,54]          | 0,191    |
| <b>Triglycérides (g/l)</b>           | 1,58 ± 0,84              | 1,44 ± 0,71           | 1,58 ± 0,78               | 1,69 ± 0,84                 | 1,64 ± 1,04               | 0,325    |

Abréviations : CAC = Score calcique coronaire, DS = Déviation standard, HDL-C = High density lipoprotein cholesterol, HbA1c : Hémoglobine glyquée, IIQ = intervalle interquartile, LDL-c = Low density lipoprotein cholesterol

## II.5.2. Attitude de dépistage coronaire dans les suites de la réalisation d'un score calcique

La Figure 9 illustre l'attitude diagnostique dans les suites de la réalisation du CAC, concernant le complément d'exploration pour la maladie coronarienne.

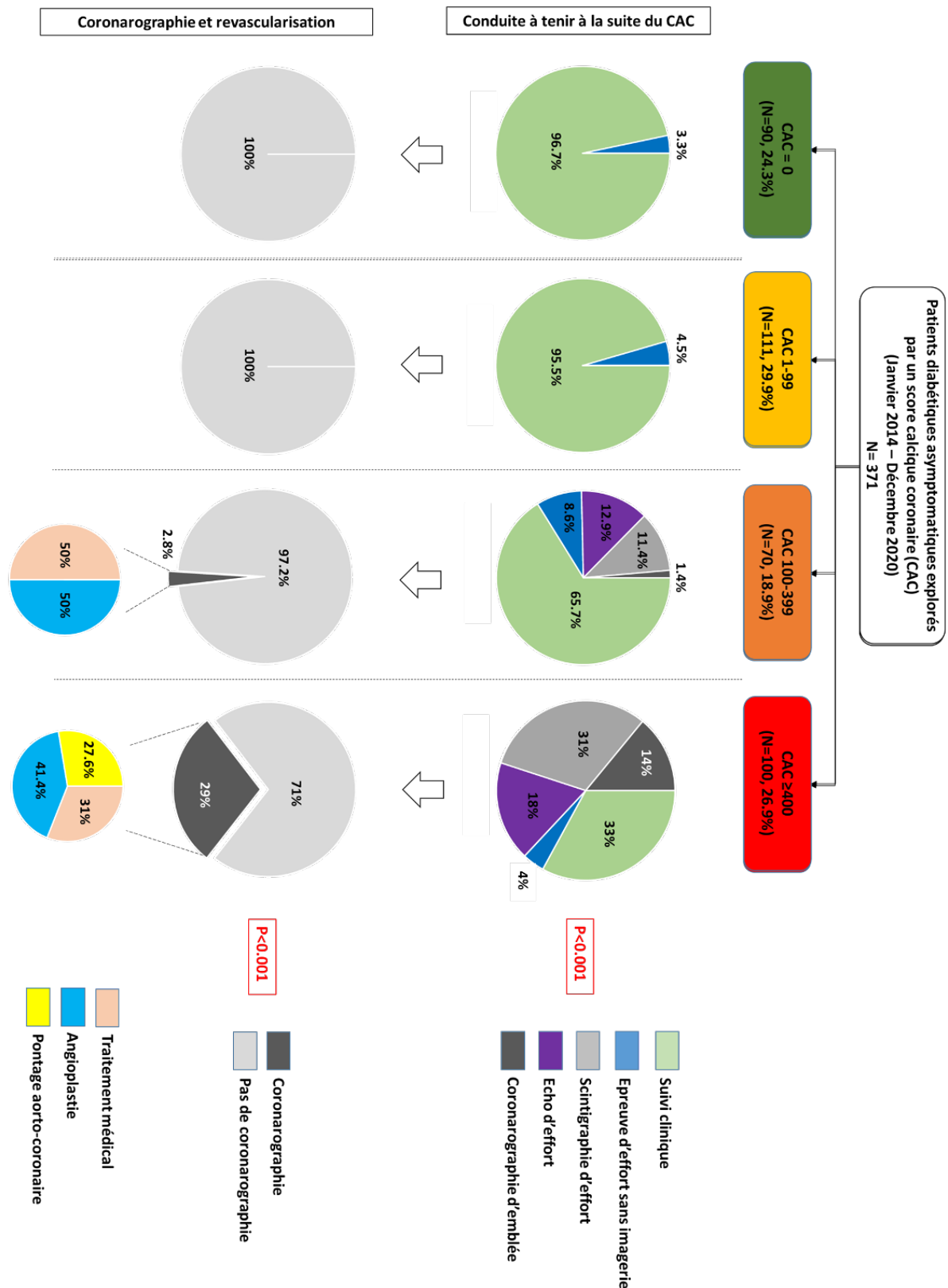


Figure 9 : Représentation graphique de l'attitude diagnostique dans les suites de la réalisation du CAC, concernant le complément d'exploration pour la maladie coronaire

Abréviations : CAC = Score calcique coronaire

Chez les patients ayant un CAC à 0 ou un CAC 1-99, un suivi clinique seul a été indiqué pour la très grande majorité d'entre eux. Des explorations complémentaires à type épreuve d'effort sans imagerie associée ont été réalisées pour un faible nombre de patients, (3,3% et 4,5%, respectivement). Aucune coronarographie ni d'emblée ni faisant suite à un test d'effort n'a été réalisée, car tous négatifs cliniquement et électriquement.

Chez les patients à risque intermédiaire (CAC 100-399), des tests d'ischémie ont été réalisés chez un tiers des patients (32.9%) avec un recours à une imagerie de stress dans la majorité des cas (70.8%). Le CAC moyen des patients ayant eu ou pas un test d'ischémie n'était pas significativement différent (respectivement  $262 \pm 84$  vs  $220 \pm 84$ ,  $p=0.054$ ). Une coronarographie d'emblée a été demandée chez uniquement 1.4% (N=2) des patients. Ces 2 patients avaient un CAC =336 et un CAC =307 (CAC moyen =321). Au final dans ce groupe, 2.8% des patients (N=4) ont bénéficié d'une coronarographie (1.4% d'emblée [N=2] et 1.4% [N=2] suite à un test d'ischémie non invasif positif). Une revascularisation a été réalisée chez 2 patients (par voie percutanée) alors que les 2 autres ne nécessitaient qu'un traitement médical.

Chez les patients à risque élevé (CAC $\geq$ 400), un complément d'exploration des coronaires a été réalisé chez 2/3 des patients (67%) : par test non invasif (53%) avec un recours à l'imagerie de stress dans la majorité des cas (92.4%) et par coronarographie d'emblée dans 14% des cas. Le CAC moyen des patients ayant eu ou pas un test d'ischémie n'était pas significativement différent (respectivement  $1402 \pm 1100$  vs  $1130 \pm 1003$ ,  $p=0.728$ ). Le CAC moyen des patients ayant eu une coronarographie d'emblée était de 1452. Au final, 29% des patients (N=29) ont bénéficié d'une coronarographie (14% [N=18] d'emblée, et 15% [N=11] à la suite d'un test d'ischémie non invasif positif). Chez plus de 2/3 de ces patients (69%, N=20), une revascularisation (par angioplastie ou par pontage) a été réalisée alors qu'un traitement médical seul était indiqué chez les patients restants (31%, N=9).

Un score CAC prédisait la réalisation d'une coronarographie d'emblée avec une aire sous la courbe (ASC) à 0.671 (95 % IC 0.550-0.794 ;  $p=0.007$ ) avec un seuil à 920 (sensibilité 69 % ; spécificité 61.6 %) (Figure 10).

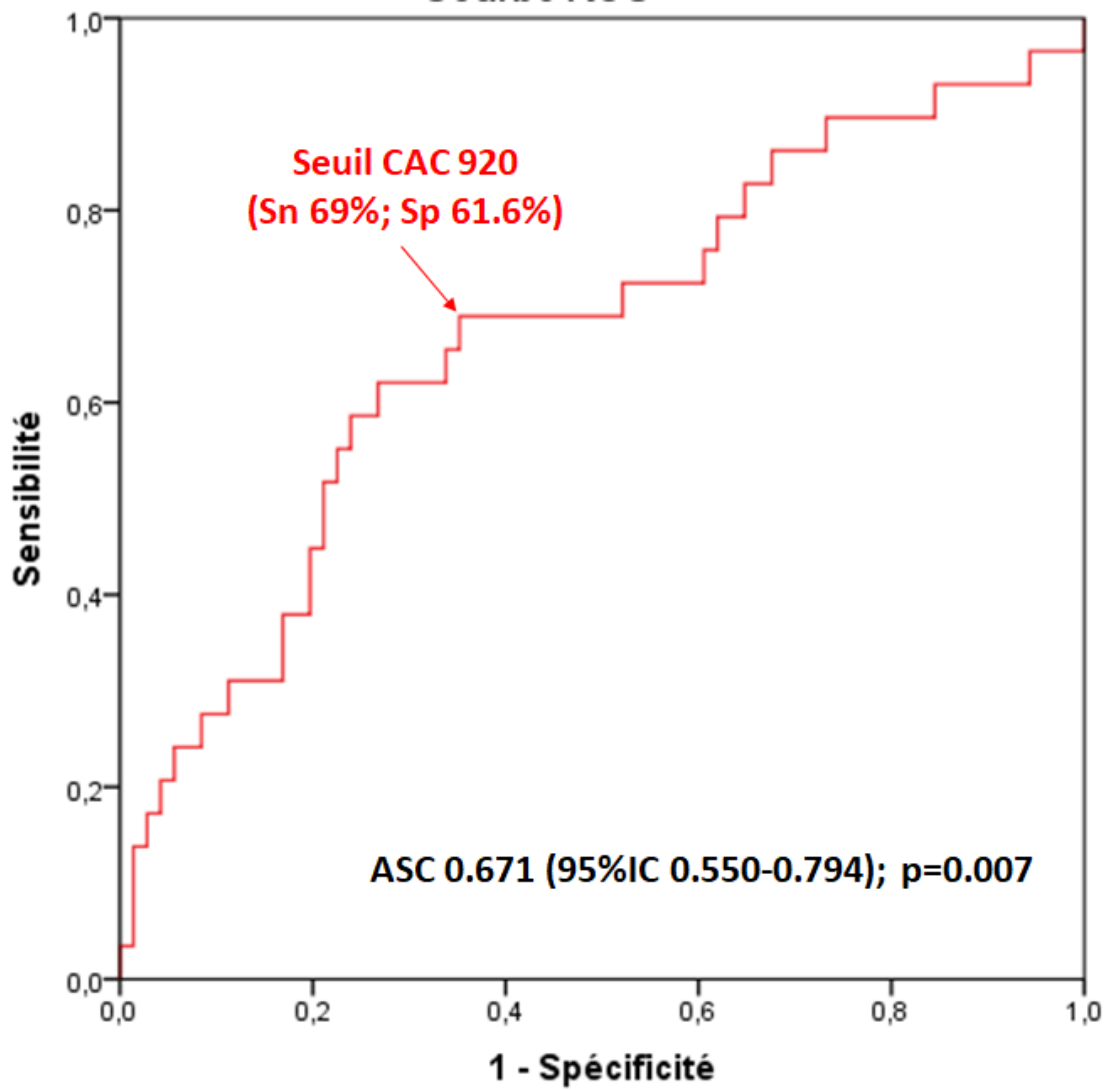


Figure 10 : Courbe ROC : Prédiction de la réalisation d'une coronarographie d'emblée par le CAC

### II.5.3. Attitude thérapeutique dans les suites de la réalisation d'un score calcique

La Figure 11 illustre l'attitude thérapeutique à la suite de la réalisation du CAC

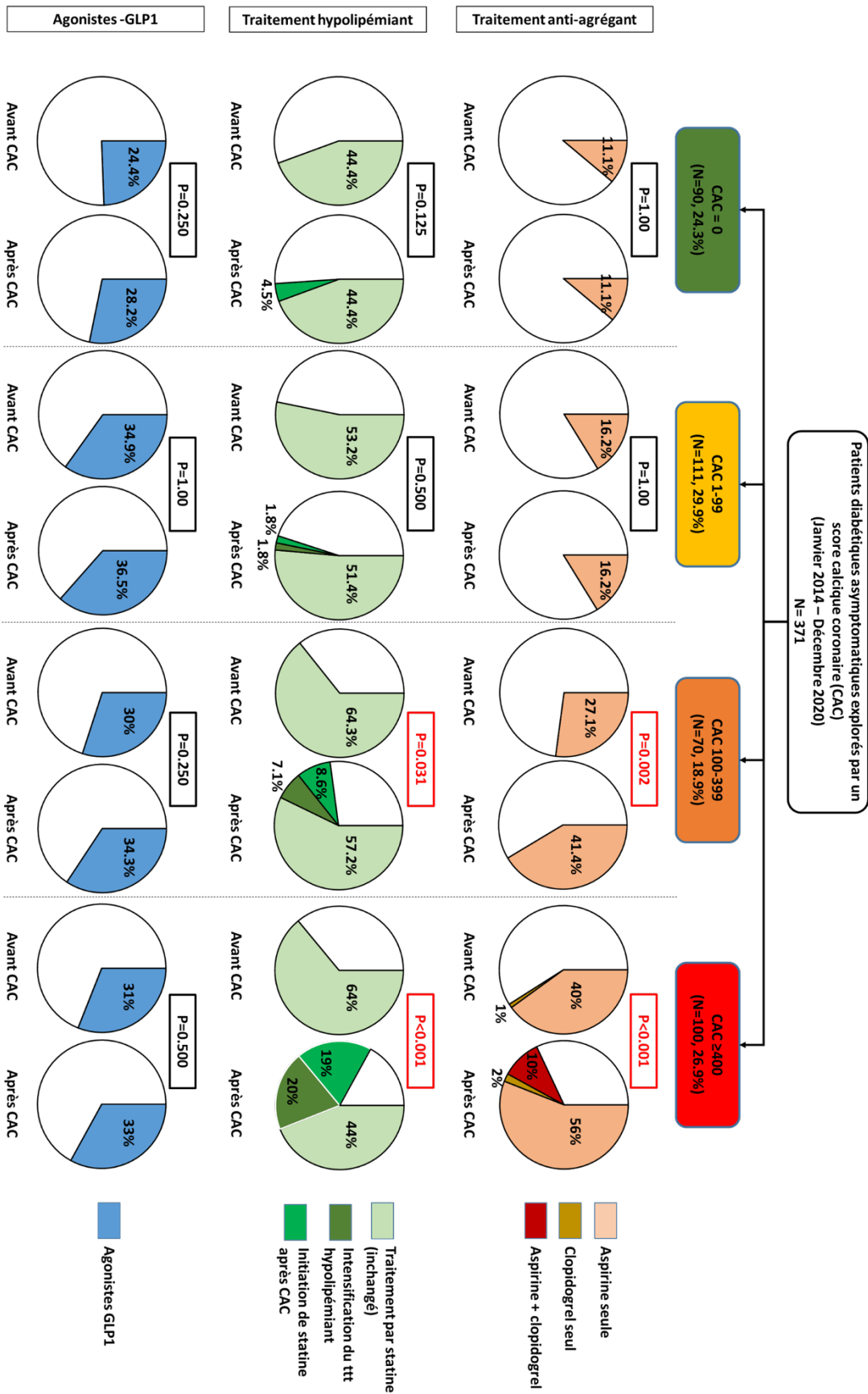


Figure 11 : Représentation graphique de l'attitude thérapeutique dans les suites de la réalisation d'un CAC

### II.5.3.1. Traitements anti-agrégants

La réalisation du CAC n'a engendré aucun changement de prescription d'aspirine pour un CAC=0 et ou un CAC entre 1-99 ( $p=1.00$  pour les 2 groupes).

Dans le groupe CAC 100-399, nous avons observé une augmentation significative de la prescription d'une monothérapie anti-agrégante (par aspirine) suite à la réalisation du score calcique (de 27.1% à 41.4%,  $p=0.002$ ). Le CAC moyen chez ceux ayant eu ou pas une introduction d'aspirine n'était pas significativement différent (respectivement  $227 \pm 44$  vs  $230 \pm 92$ ,  $p=0.912$ ).

Dans le groupe CAC $\geq$ 400, nous avons également observé une augmentation significative de la prescription d'une monothérapie anti-agrégante (aspirine seule ou clopidogrel seul) suite à la réalisation du CAC (41% versus 58% ;  $p<0.001$ ). Dans ce même groupe, 10% des patients ont été mis sous double anti-agrégation plaquettaire (aspirine + clopidogrel) en prévision d'une coronarographie qui a été demandée d'emblée dans tous ces cas. Le CAC moyen chez ceux ayant eu ou pas une introduction d'une anti-agrégation plaquettaire (simple ou double) n'était pas significativement différent (respectivement  $1319 \pm 1242$  vs  $1120 \pm 963$ ,  $p=0.488$ )

### II.5.3.2. Traitements hypolipémiants

Pour les groupes CAC = 0 et CAC entre 1-99, il n'y avait pas de modification statistiquement significative du traitement hypolipémiant ( $p = 0.125$  et  $p=0.500$ , respectivement).

Dans le groupe CAC 100-399, nous avons observé une modification significative du traitement hypolipémiant suite à la réalisation du CAC ( $p=0.031$ ) avec l'introduction d'un traitement par statine et une intensification thérapeutique chez 8.6 et 7.1% des cas, respectivement. Le CAC moyen des patients ayant eu ou pas une introduction/intensification du traitement hypolipémiant n'était pas significativement différent (respectivement  $244 \pm 86$  vs  $232 \pm 87$ ,  $p=0.891$ ).

Dans le groupe CAC $\geq$ 400, nous avons observé une modification significative du traitement hypolipémiant suite à la réalisation du CAC ( $p<0.001$ ) avec l'introduction d'un traitement par statine et une intensification thérapeutique chez 19% et 20% des patients, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre le CAC moyen des patients ayant eu ou pas une introduction/intensification du traitement hypolipémiant (respectivement  $1301 \pm 1129$  vs  $1282 \pm 1054$ ,  $p=0.902$ )

### II.5.3.3. Traitements analogues du GLP-1

La réalisation de CAC n'a pas engendré de modifications significatives de la prescription des analogues GLP-1 dans les différents groupes de CAC (tous les  $p>0.05$ ).

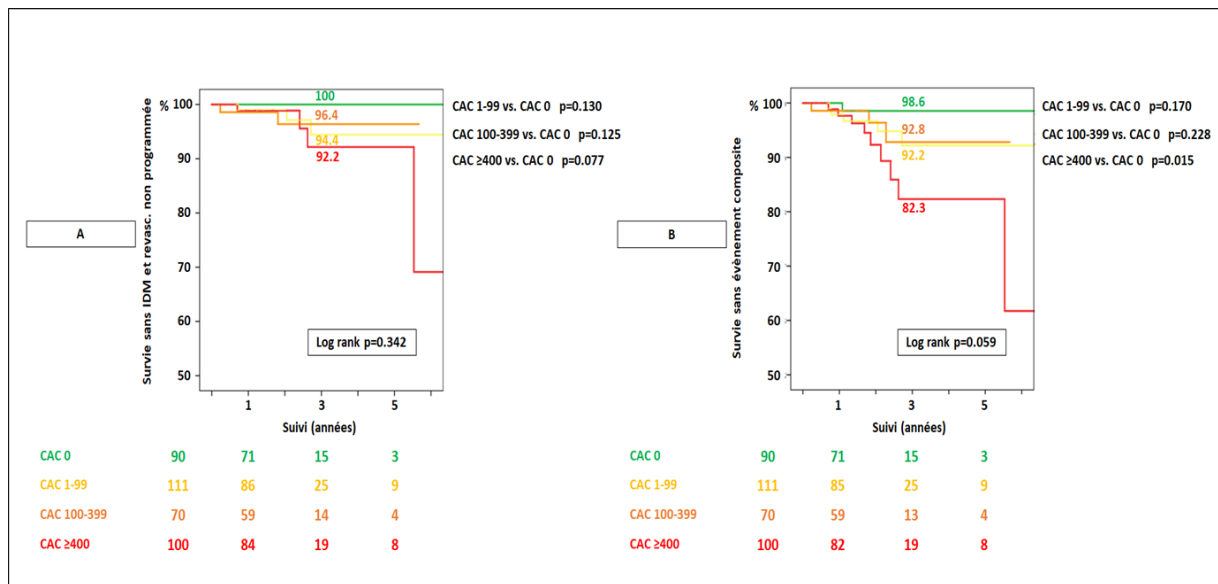
### II.5.4. Pronostic cardiovasculaire

La durée moyenne de suivi était de  $2.2 \pm 1.4$  années (minimum 1.5 mois – maximum 7.4 ans). Il n'existait pas de différence significative entre les 4 groupes de CAC pour le critère de suivi primaire (IDM ou revascularisation non liée au CAC) ( $p=0.342$ ) (**Figure 12A**). Aucun patient



avec un CAC=0 n'a présenté d'IDM ou de besoin de revascularisation non lié au CAC tout le long du suivi. Les patients dans le groupe à haut risque (CAC  $\geq 400$ ) avaient une survie sans IDM ou revascularisation non liée au CAC plus basse (tendance à la significativité) comparés à ceux avec CAC=0 (respectivement 92.2% vs. 100% à 3 ans,  $p=0.077$ ).

Concernant la survie sans événement composite, il existait une différence tendant à la significativité entre les 4 groupes ( $p=0.059$ ) (**Figure 12B**). Par ailleurs, la survie sans événement composite était significativement plus basse en présence d'un CAC  $\geq 400$  en comparaison à un CAC=0 (respectivement 82.3% vs. 96.4% à 3 ans, ;  $p=0.015$ )



**Figure 12 :** Représentation graphique des courbes de survie pour le critère primaire (A) et pour le critère secondaire (B)

La **Figure 13** illustre le devenir cardiovasculaire (critère primaire) des patients ayant bénéficié de la réalisation d'un CAC seul versus CAC et complément d'exploration coronaire. Dans la population générale et indépendamment du CAC ( $<400$  et  $\geq 400$ ), la survie sans IDM ou revascularisation non liée au CAC était similaire entre les 2 groupes. (Tous les  $p>0.05$ ).

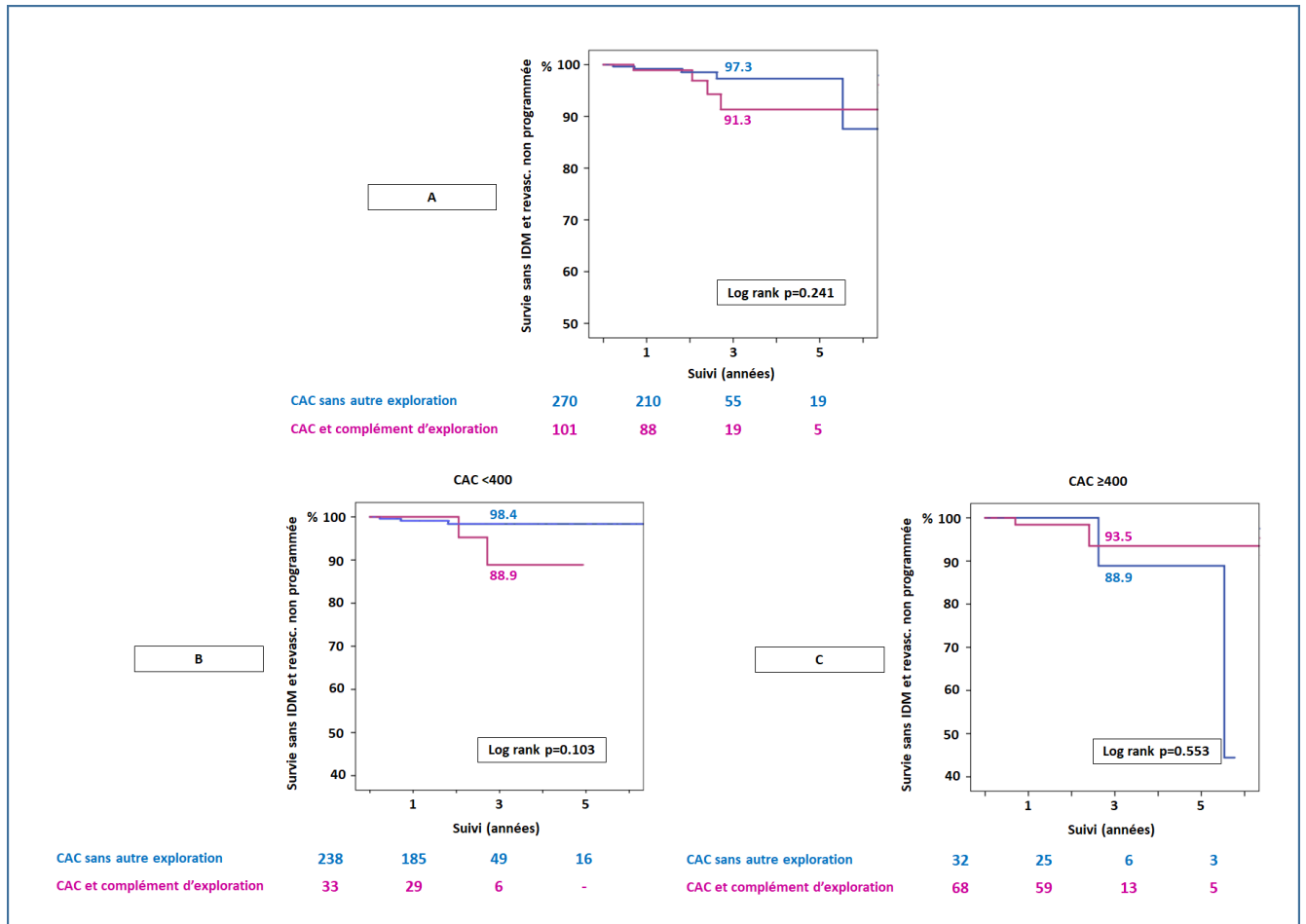
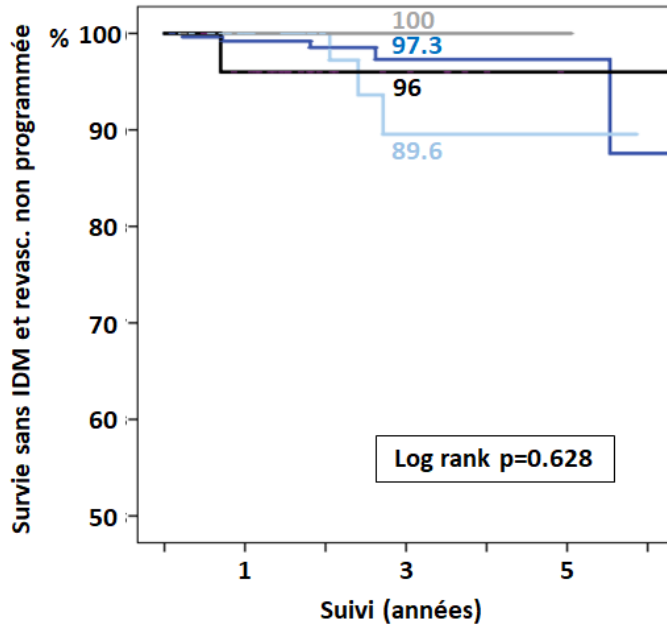


Figure 13 : Représentation graphique des courbes de survie selon le critère primaire, chez les patients ayant bénéficié d'un CAC seul et chez les patients ayant bénéficié d'un CAC et d'un complément d'exploration. A/ chez l'ensemble des patients ; B/ CAC < 400 ; C/ CAC ≥ 400

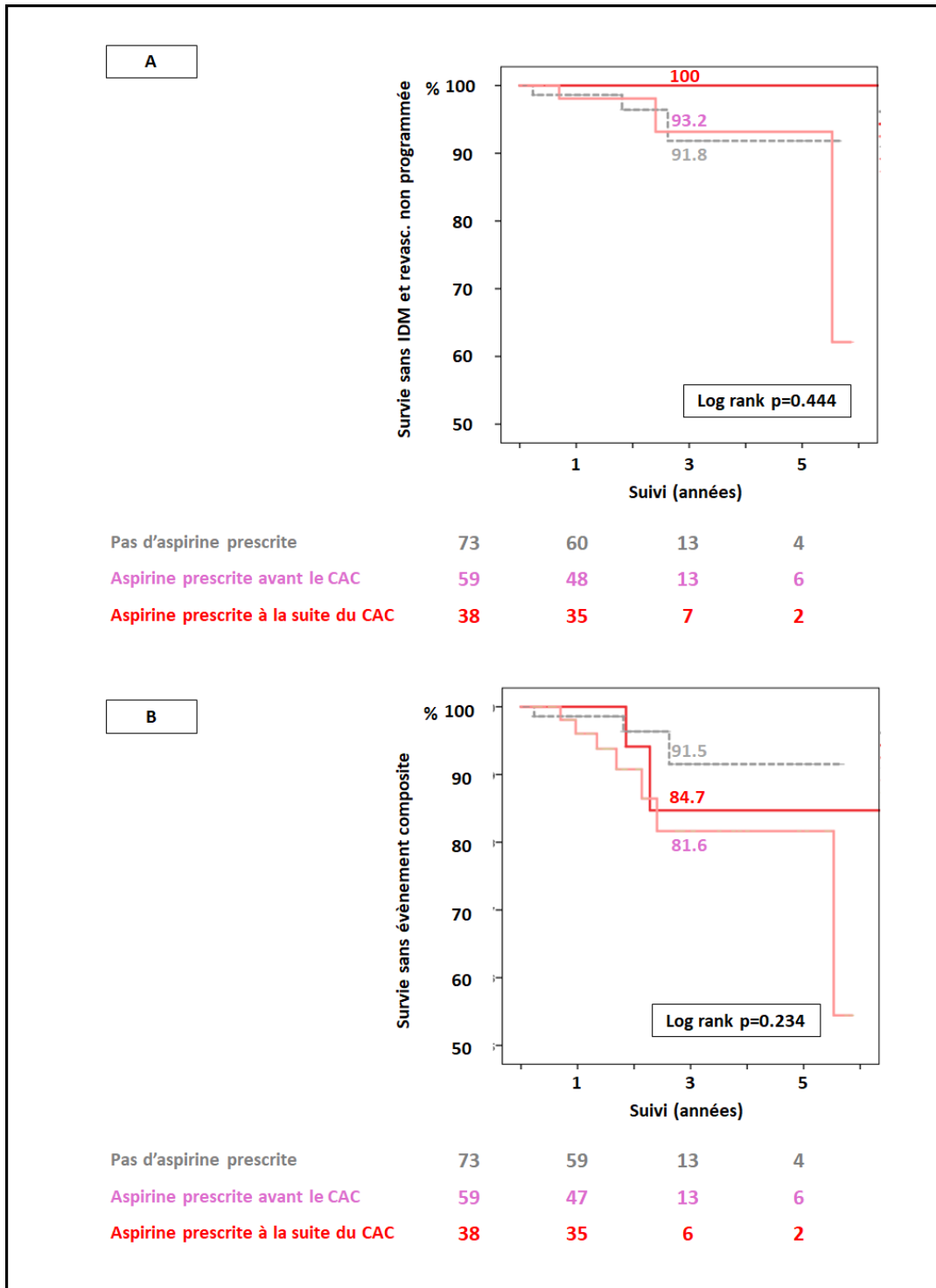
Comme le montre la **Figure 14**, la survie sans IDM ou revascularisation non liée au CAC était similaire pour les différentes stratégies thérapeutiques adoptées dans notre cohorte. Chez les patients diabétiques asymptomatiques chez qui l'exploration s'est limitée à la réalisation d'un CAC seul, la survie sans critère primaire à 3 ans était à 97.3%.



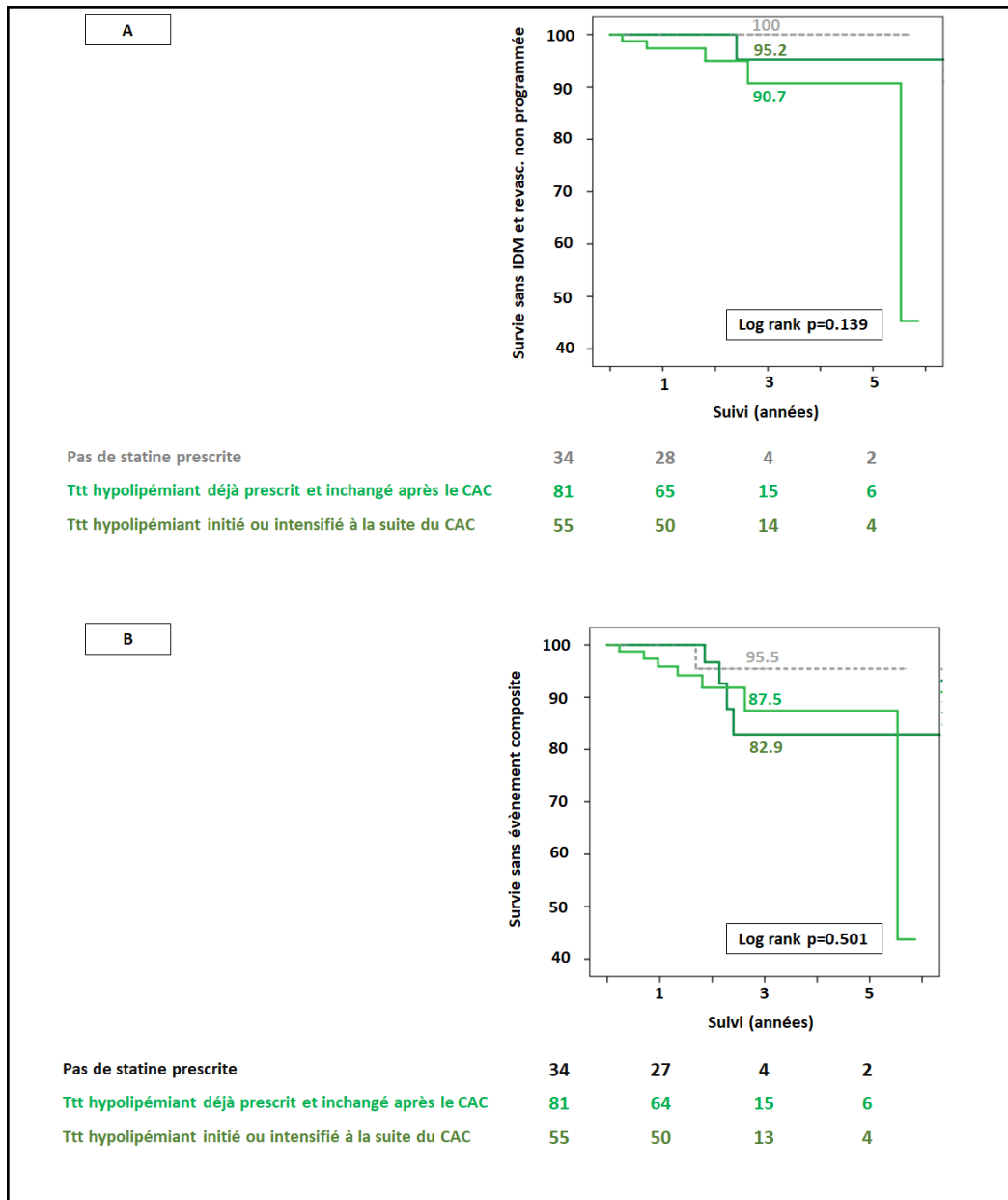
|                                  |            |            |           |           |
|----------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| <b>Ttt med sans explo</b>        | <b>270</b> | <b>210</b> | <b>55</b> | <b>19</b> |
| Explo non invasive + ttt med     | 69         | 61         | 11        | 2         |
| Coro + ttt med                   | 6          | 5          | 1         | -         |
| <b>Coro et revascularisation</b> | <b>26</b>  | <b>23</b>  | <b>7</b>  | <b>1</b>  |

**Figure 14** : Représentation graphique des courbes de survie pour le critère primaire en fonction de la stratégie thérapeutique

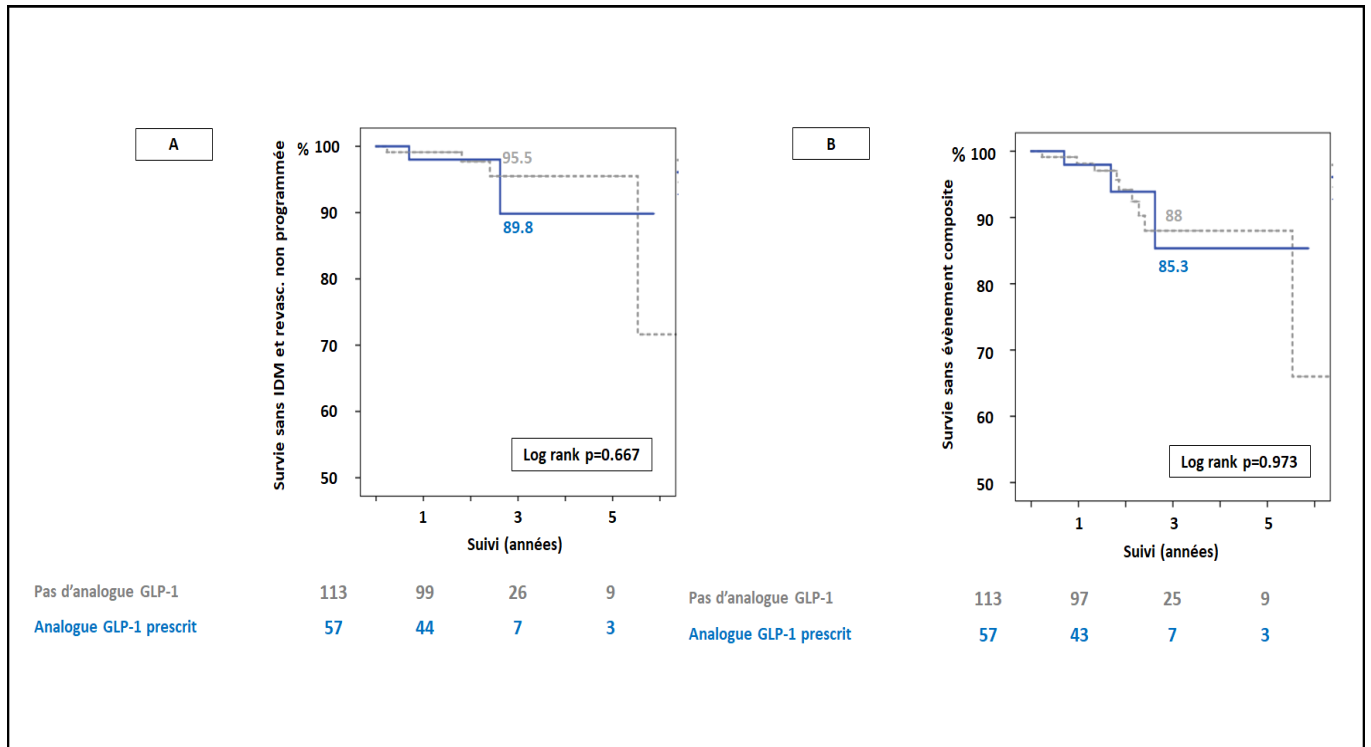
Comme représenté sur les Figures 15, 16 et 17, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative concernant l'emploi de différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses après réalisation d'un CAC, en termes de survie sans IDM ou revascularisation coronaire non programmée, ni en termes de survie sans événement composite.



**Figure 15** : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des thérapeutiques anti-agrégantes suite à la réalisation d'un CAC



**Figure 16** : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des thérapeutiques hypolipémiantes suite à la réalisation d'un CAC



**Figure 17** : Représentation graphique des courbes de survie pour A/ le critère primaire et pour B/ le critère secondaire, en fonction de la stratégie d'utilisation des analogues des GLP-1 suite à la réalisation d'un CAC

## II.6. Discussion

Les résultats majeurs de notre étude observationnelle monocentrique visant à évaluer l'influence de la réalisation du CAC chez les patients diabétiques asymptomatiques sur l'approche diagnostique et thérapeutique ainsi que son impact sur le pronostic cardiovasculaire, peuvent être résumés comme suit :

- 45.8 % de nos patients avaient un CAC  $\geq 100$  (risque intermédiaire/élevé), dont 58.8 %  $\geq 400$  (risque élevé).
- Un CAC plus élevé était retrouvé davantage chez les hommes et associé à un profil de risque cardiovasculaire plus élevé (âge plus avancé, comorbidités, complications microvasculaires du diabète).
- Un CAC=0 ou faible (1-100) limitait souvent l'indication d'autres tests de dépistage de la maladie coronaire, alors qu'un CAC intermédiaire ou élevé (100-399 et  $\geq 400$ , respectivement) motivait dans la majorité des cas la demande d'un complément d'exploration souvent par imagerie de stress. La discrimination du CAC pour la réalisation d'une coronarographie d'emblée était moyenne (ASC = 0.671) avec un seuil à 920 (sensibilité 69 % et spécificité 61.1%)
- Un CAC intermédiaire ou élevé (100-399 et  $\geq 400$ , respectivement) motivait la prescription plus large d'une monothérapie anti-agrégante (par aspirine) et la mise en place ou le renforcement d'un traitement hypolipémiant. Par contre nous n'avons pas observé une plus forte propension à prescrire un analogue de GLP-1.
- Aucun patient avec un CAC=0 n'a présenté d'IDM ou de revascularisation non liée au CAC au cours du suivi. Les patients avec un CAC  $\geq 400$  avaient un pronostic à moyen terme plus péjoratif que ceux avec un CAC =0.

### II.6.1. Le score calcique : marqueur de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique

Dans notre étude,  $\frac{3}{4}$  des patients diabétiques asymptomatiques avaient des calcifications détectables (CAC >0), 45.8 % avaient un CAC  $\geq 100$  et environ  $\frac{1}{4}$  avaient un CAC  $\geq 400$ . Nous avons constaté que la proportion d'hommes était plus élevée dans les groupes à plus haut risque (CAC  $\geq 100$ ) alors qu'environ  $\frac{2}{3}$  des patients avec un CAC = 0 étaient des femmes. Il s'agissait probablement de femmes plus jeunes, avec moins de facteurs de risque cardiovasculaire (HTA ou dyslipidémie), une durée de diabète moins longue et moins de complications microvasculaires. Dans une méta-analyse de 23 études incluant 20 999 patients diabétiques asymptomatiques, Sow et al. (104) se sont intéressés à la prévalence d'un CAC élevé et ses déterminants. Dans leur population, le nombre de patients avec un CAC >0, CAC  $\geq 100$  et un CAC  $\geq 400$  variait respectivement de 29.3 % à 86 %, 22.8 % à 65 %, et de 7 % à 37.8 %. La prévalence d'un CAC >0 était moins importante dans les études réalisées avec des patients diabétiques de type 1 (29.3 % à 39.3 %) comparée à celles faites avec des patients diabétiques de type 2 (68.7 % à 86 %). Le sexe masculin, en comparaison au sexe féminin, était associé à une prévalence plus élevée de CAC >0 (OR 2.35 IC 95 % 2.07–2.66,  $I^2 = 37\%$ ). Cela se vérifiait aussi pour les CAC  $\geq 100$  et  $\geq 400$ . L'âge et la durée du diabète augmentaient également la prévalence d'avoir un CAC >0.

De nombreuses études ont montré que les femmes, notamment celles pré-ménopausées, ont des niveaux de pression artérielle plus faibles, un profil lipidique plus favorable, et moins de calcifications coronaires par rapport aux hommes (105,106). Mamudu HM et al.(107) ont évalué les facteurs de risque de calcifications coronaires, chez les patients diabétiques. Sur une cohorte de 336 patients diabétiques, les hommes avaient respectivement 4.28 et 8.9 fois plus de risques que les femmes d'avoir un CAC entre 100 et 399 et un CAC  $\geq$ 400 qu'un CAC =0. En accord avec nos données, l'âge, l'HTA et la dyslipidémie étaient également associés à un CAC plus élevé.

Plusieurs auteurs ont rapporté l'association fréquente entre un CAC élevé et la présence de complications microvasculaires du diabète, et plus particulièrement la rétinopathie diabétique (104,108,109). Dans notre population d'étude, bien qu'aucune différence significative n'ait été retrouvée en termes de rétinopathie, la prévalence de l'ensemble des microangiopathies était plus élevée en présence d'un CAC  $\geq$ 400 (1.5 à 2 fois plus que les autres groupes).

Un CAC  $\geq$ 400 était également associé dans notre population à une prévalence plus élevée (mais statistiquement non significative) d'IRC et d'AOMI, en accord avec des précédents travaux (110–112).

Ainsi, le CAC se positionne comme un marqueur de risque cardiovasculaire robuste chez le patient diabétique asymptomatique.

## **II.6.2. Stratégie de dépistage coronaire basée sur le CAC**

La valeur diagnostique du CAC pour détecter une maladie coronaire significative (avec des sténoses  $>$ 50%) est mal établie dans les recommandations de l'ESC qui ne lui accorde qu'une classe IIb (niveau de preuve B) et le considère uniquement comme un modificateur de risque cardiovasculaire, chez les patients diabétiques asymptomatiques et à risque cardiovasculaire modéré (29).

Les sociétés françaises de cardiologie et de diabétologie ont proposé un algorithme pratique commun pour évaluer le risque coronaire basé sur une stratification globale du risque cardiovasculaire, le CAC et l'âge (103) (Figure 7).

Chez les sujets répondant aux critères du très haut risque, le CAC n'a pas d'indication, et un dépistage par un test d'ischémie est d'emblée recommandé.

Les sujets à haut risque représentent quant à eux, une bonne indication pour la réalisation du CAC. La présence d'un CAC  $>$ 400 ou 101-400 chez le sujet de moins de 60 ans, permettra de reclassifier ces patients comme à très haut risque cardiovasculaire nécessitant une investigation complémentaire pour la maladie coronaire. En revanche, en cas de haut risque confirmé [CAC 101-400 chez le sujet  $\geq$  60ans ou de CAC 11-100 chez  $\leq$  50 ans] ou de reclassification vers un risque modéré [CAC 0-10 ou 11-100 chez le sujet  $\geq$  50ans], l'algorithme recommande un traitement médical optimal pour atteindre les cibles thérapeutiques sans indication à un complément d'exploration.

Dans notre étude, un CAC $<$ 100 a motivé très peu d'investigations complémentaires ( $<$ 4%). Les tests d'ischémie demandés étaient uniquement des épreuves d'effort (sans imagerie de stress) et sont revenus négatifs chez tous ces patients.



Par contre, un CAC 100-399 et encore plus un CAC  $\geq 400$  ont motivé davantage la réalisation de tests d'ischémie, principalement par imagerie de stress, pour une recherche poussée de maladie coronaire.

Dans une étude rétrospective incluant 839 patients tout venant (avec faible prévalence de diabète 4.3%), Wu et al. (113) ont eu recours au CAC pour stratifier le risque coronaire en 3 groupes : 0 ; 1-99 et  $\geq 100$ . Le pourcentage d'explorations complémentaires était significativement plus élevé en présence d'un CAC  $\geq 100$  (27% vs. 3.5% [CAC=0] et vs. 5.5% [CAC 1-99]). En accord avec nos données, la majorité (66%) des patients avec CAC  $\geq 100$ , était explorée par une imagerie de stress.

Dans notre cohorte, en présence d'un CAC  $\geq 100$ , environ 1 patient sur 10 (9.4%) a eu une coronarographie d'emblée ; 14% dans le groupe CAC  $\geq 400$ . Un seuil de CAC à 920 (ASC 0.671 ; sensibilité 69 % ; spécificité 61.6 %) était prédictif de coronarographie d'emblée.

Il n'existe pas dans la littérature actuelle de seuil spécifique indiquant la réalisation d'emblée de coronarographie.

Dans une étude hollandaise incluant 2286 patients avec déjà une scintigraphie myocardique de stress négative, Yokota et al. (114) ont réalisé (simultanément) un CAC stratifiant la population d'étude en 4 groupes : CAC=0, CAC 1-100, CAC 101-400, et CAC  $> 400$ . La réalisation d'une coronarographie a été laissée à la discrétion du cardiologue traitant. Au total 4.4% des patients ont bénéficié d'une exploration invasive avec un taux croissant à mesure que le CAC augmentait (1.0%, 2.6%, 8.4%, et 11.7%, respectivement). Un CAC  $> 400$  prédisait de manière significative (OR 3.56, 95% IC 2.19-5.77,  $p < 0.001$ ) la réalisation d'une coronarographie malgré une scintigraphie de stress négative.

En effet, en présence d'une maladie coronaire pluritronculaire, plus fréquente chez le diabétique, la scintigraphie peut être mise en défaut (faussement négative), le CAC semble alors avoir un rôle à jouer dans la décision du spécialiste à pousser l'exploration jusqu'à la réalisation d'une coronarographie, même en absence de preuve fonctionnelle d'ischémie.

Au final, le CAC pourrait représenter une alternative intéressante en 1<sup>ère</sup> intention chez le diabétique asymptomatique. Cet examen reproductible, peu coûteux et simple de réalisation permettrait de rationaliser l'indication d'autres examens complémentaires et l'exploitation des ressources de soins.

## **II.6.3. Stratégie thérapeutique basée sur le CAC**

### **II.6.3.1. CAC et traitement antiagrégant en prévention primaire**

Concernant la prescription d'un traitement anti-agrégant plaquettaire préventif chez le patient diabétique asymptomatique, les recommandations ne diffèrent pas de celles existantes pour la population générale. La seule molécule anti-agrégante ayant une éventuelle place en prévention primaire est l'acide acétylsalicylique (ou aspirine), avec le clopidogrel ne pouvant être envisagé qu'en cas d'intolérance de cette dernière. Cependant, plusieurs études (59,115) ont montré que sa prescription entraînait une augmentation du risque de saignement grave, rendant son utilisation discutable chez le patient diabétique asymptomatique, indemne de pathologie cardiovasculaire. Actuellement, l'aspirine doit être envisagée à la dose de 75-100

mg/J chez les patients diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire uniquement, et ce avec un grade de recommandation faible (IIb) (29) (Tableau 5).

Dans notre étude, environ  $\frac{1}{4}$  (23.5%) des patients étaient sous aspirine à l'inclusion. Ce pourcentage augmentait significativement dans les groupes de CAC les plus à risque, avec 40% de patients traités par aspirine dans le groupe CAC  $\geq 400$ . Dans ce groupe, 1 patient était sous clopidogrel, probablement en lien avec une AOMI ou une intolérance à l'aspirine. Un CAC intermédiaire ou élevé (100-399 et  $\geq 400$ , respectivement) motivait l'instauration plus large d'une monothérapie anti-agrégante (par aspirine). Suite à la réalisation du CAC, le pourcentage de patients sous aspirine augmentait significativement de 52 % et de 40 % dans les groupes CAC 100-399 et CAC  $\geq 400$ , respectivement. En revanche, dans les groupes CAC =0 et CAC 1-99, aucun patient ne s'est vu prescrire une monothérapie anti-agrégante, suite à la réalisation du CAC.

Wu et al. (113) ont montré dans leur étude, que sur les 463 patients (dont 6% de diabétiques), présentant des calcifications coronaires (CAC $>0$ ), 28.9 % étaient sous traitement par aspirine avant le CAC, contre 40.8 % après le CAC, soit une augmentation de 41 % ( $p < 0.001$ ). Parmi les patients présentant au moins des calcifications modérées (CAC  $\geq 100$ ), 36.2 % étaient sous aspirine avant le CAC contre 62.1 % après le CAC soit une augmentation de 71 % ( $p < 0.001$ ). Là aussi, aucune différence significative n'était retrouvée dans la prescription d'aspirine post CAC chez les patients présentant un CAC =0 ( $p=0.24$ ).

Gupta et al. (116) ont démontré dans leur méta-analyse, que les patients présentant un CAC  $>0$  avaient 2.6 (OR : 2.6 ; IC à 95 % : 1.8 à 3.8 ;  $p < 0.0001$ ) fois plus de chance de se voir prescrire un traitement par aspirine, par rapport aux patients ayant un CAC= 0.

Cainzos-Achirica et al. (117) ont évalué l'impact du CAC, dans l'identification des patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par aspirine à faible dose en prévention primaire, ainsi que les patients présentant un faible risque d'atteinte coronarienne chez lesquelles le traitement pourrait être préjudiciable. Leur cohorte comportait 3540 patients (dont 10.1% diabétiques), âgés de moins de 70 ans, naïfs d'aspirine, et indemnes de maladie athéromateuse. Le risque estimé d'événement cardiovasculaire sur 10 ans (<5 %, 5-20 %, >20 %) était calculé pour chaque patient. La réalisation du CAC a permis de classer la population en 3 groupes : CAC =0, CAC 1-99, et CAC  $\geq 100$ . Concernant les patients ayant un CAC  $\geq 100$ , le nombre nécessaire à traiter (NNT) par aspirine pour prévenir un événement ischémique à 5 ans, était nettement inférieur au nombre nécessaire pour nuire (c'est-à-dire provoquer un événement hémorragique). En revanche, dans le groupe CAC =0, le nombre nécessaire pour provoquer un événement hémorragique (567) était beaucoup plus faible que le NNT pour prévenir un événement ischémique à 5 ans (1190). Ceci était également applicable, aux patients avec un CAC =0, ayant un risque estimé d'événement cardiovasculaire à 10 ans  $> 20\%$ .

En conclusion, le CAC pourrait guider une allocation personnalisée, davantage sécuritaire, d'une thérapie par aspirine, chez les patients diabétiques indemnes de maladie cardiovasculaires, à faible risque de saignement.

### II.6.3.2. CAC et traitement hypolipémiant

Concernant les traitements hypolipémiants chez le patient diabétique, les sociétés savantes ont établi des cibles biologiques précises de LDL-c, dépendant directement du niveau de risque cardiovasculaire (29) (Tableaux 3 et 4). Comme le montre la Figure 7, les sociétés françaises de cardiologie et de diabétologie, proposent l'utilisation du CAC pour la stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique, pour adapter au mieux les stratégies thérapeutiques (103). La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a mis en évidence que le LDL-c était le principal facteur de risque associé à la maladie coronarienne (118). Une méta-analyse incluant 18 886 patients diabétiques a montré une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 21 % pour une diminution de 1 mmol/L de LDL-c, (119).

Dans notre étude, logiquement, les patients avec un CAC 100-399 et un CAC  $\geq 400$  étaient davantage traités par statines en comparaison de ceux des autres groupes, au regard de la prévalence plus élevée de dyslipidémie dans ces 2 groupes. Un CAC intermédiaire ou élevé (100-399 et  $\geq 400$ , respectivement) motivait l'instauration ou le renforcement d'un traitement hypolipémiant davantage qu'un CAC  $< 100$ . En accord avec nos données, Wu et al. (113) ont montré qu'un CAC  $\geq 100$  était significativement associé à une introduction ou un renforcement du traitement hypolipémiant. En effet, le pourcentage de patients sous traitement hypolipémiant dans ce groupe, augmentait suite à la réalisation du CAC, de 31 à 87 % (11 % sont restés à la même dose, 56 % ont débuté un traitement et 19 % ont eu une intensification thérapeutique). Contrairement à notre cohorte, cette population ne comportait qu'un faible pourcentage de patients diabétiques (6%).

Dans une méta-analyse de 6 études incluant 11 256 patients, Gupta et al. (116) ont analysé les différentes interventions préventives réalisées chez les patients, à la suite d'un CAC (CAC =0 versus CAC  $> 0$ ). Les patients avec un CAC  $> 0$  avaient respectivement, 2.9 (OR : 2.9 ; IC à 95 % : 1.9 à 4.4,  $p < 0.0001$ ) et 2.3 (OR : 2.3 ; IC à 95 % : 1.6 à 3.3,  $p < 0.0001$ ) fois plus de chance de bénéficier de l'introduction ou de la poursuite d'un traitement hypolipémiant, comparés aux patients ayant un CAC =0.

Shaikh et al. (120) ont évalué l'impact des statines sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs, stratifiés par la réalisation d'un CAC et d'un coroscaner. Au total, 7247 patients (âge moyen 56.8 ans, 13 % diabétiques) ont été inclus. Chez les patients diabétiques, les statines réduisaient significativement (HR : 0.24 ; 95 % IC 0.07–0.87 ;  $p = 0.03$ ) le risque d'événement cardiovasculaire majeur à 5 ans, uniquement chez ceux présentant un CAC  $\geq 100$ . En revanche, les statines n'entraînaient pas de réduction significative du risque chez les patients non diabétiques, quelle que soit la charge en CAC. De plus, le risque d'événement cardiovasculaire majeur augmentait significativement (HR : 2.40 ; 95 % IC 1.43 à 4.02 ;  $p = 0.001$ ) chez les non diabétiques avec un CAC =0, traités par statines.

Le CAC pourrait être une aide précieuse à la prescription des traitements hypolipémiants chez le patient diabétique asymptomatique, en identifiant les patients les plus à risque et les plus susceptibles d'en bénéficier.

### II.6.3.3. CAC et traitement antidiabétique cardioprotecteur

Concernant les traitements antidiabétiques cardioprotecteurs (analogues du GLP1, inhibiteurs du SGLT2), des études ont clairement démontré qu'ils réduisaient le risque de décès cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC d'environ 12 à 14 % chez les patients diabétiques en prévention secondaire (61,121). Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques en prévention primaire, dans les essais randomisés sur les analogues du GLP1, était d'environ 14 événements pour 1000 patients-année. Chez les patients avec un CAC  $\geq 100$ , ce taux était  $\geq 20$  pour 1000 patients-année. La catégorie CAC  $\geq 400$  était associée à un nombre d'événements  $\geq 30$  pour 1000 patients-année, comparable au risque en prévention secondaire (121,122). Ces données suggèrent que le CAC pourrait potentiellement identifier les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires majeurs, comme étant les plus susceptibles de bénéficier des thérapies cardioprotectrices, en prévention primaire. Ainsi, il permettrait de réduire le nombre de patients à traiter, et d'améliorer le rapport coût-efficacité de ces agents antidiabétiques cardioprotecteurs (101).

Actuellement, l'ESC recommande la prescription des analogues du GLP1 et des inhibiteurs du SGLT2 chez le patient diabétique à haut et très haut risque cardiovasculaire, en prévention primaire (29). A notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact de la réalisation du CAC sur la modification du traitement antidiabétique cardioprotecteur. Dans notre étude, la prescription des agonistes du GLP1 était similaire avant et après CAC. La prescription concernant les inhibiteurs du SGLT2 n'a pas été analysée car ces traitements n'étaient pas disponibles pour une bonne partie de la période de réalisation des CAC. Existe-t-il un intérêt à changer le traitement antidiabétique, sur la base de calcification coronaire (uniquement), indépendamment de l'objectif d'HbA1c ou de la présence de complications dégénératives du diabète ? D'autres études à plus large échelle sont nécessaires pour répondre à cette question.

### II.6.4. Valeur pronostique du score calcique

Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative entre les 4 groupes de CAC pour le critère de jugement primaire (IDM ou revascularisation non liée au CAC). En revanche, les patients du groupe CAC  $\geq 400$  avaient un pronostic à moyen terme plus péjoratif que ceux du groupe CAC = 0, avec une différence tendant à la significativité sur le critère primaire ( $p=0.077$ ) et une différence significative sur le critère composite secondaire ( $p=0.015$ ). Il est important de noter qu'aucun patient dans le groupe CAC = 0 n'a présenté d'IDM ou de revascularisation non programmée au cours du suivi et que le taux cumulé d'événements cardiovasculaires à 3 ans était de 1.4% en absence de calcification coronaire détectable.

Une méta-analyse de 13 études incluant 71595 personnes asymptomatiques, dont 41% avaient un CAC initial à 0, a mis en évidence après un suivi médian de 3 à 5 ans, que seules 154 personnes ayant un CAC = 0 initialement ont présenté un événement cardiovasculaire indésirable, soit une incidence de 0,5% contre 4,1% chez ceux ayant des calcifications détectables. Le risque relatif cumulé était de 0.15 (95% IC : 0.11 to 0.21,  $p<0.001$ ) (89).

Blaaha et al (90), ont analysé les taux de mortalité toutes causes confondues chez 44 052 patients asymptomatiques (dont 5 % de diabétiques), investigués par un CAC. Après un suivi

moyen de 5.6 ans, les taux de mortalité toutes causes confondues annualisés pour les groupes CAC = 0, CAC 1-10 et CAC >10 étaient respectivement de 0,87, 1,92 et 7,48 décès pour 1000 personnes-année, respectivement. Le rapport de risque (HR) pour la mortalité toutes causes confondues entre les CAC 1-10 par rapport aux CAC = 0 après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels était de 1,99 (IC à 95 % : 1,44 à 2,75), soit une mortalité 2 fois plus élevée. Le tabagisme et le diabète demeuraient des facteurs prédictifs importants de mortalité dans le groupe CAC = 0. Dans une cohorte de 25 563 patients asymptomatiques (dont 7.8 % diabétiques), Shaikh et al. (123) ont montré qu'un CAC = 0 était associé à un faible taux de mortalité toutes causes confondues à long terme (suivi moyen de 14.7 ans) chez les femmes et les hommes diabétiques (1.7 et 2.5 événements pour 1000 personnes-année, respectivement).

Dans une grande cohorte (124) de 66 363 patients (dont 6.8 % diabétiques), avec un suivi moyen de 12 ans, les risques de mortalité bruts les plus faibles ont été observés chez les personnes avec un CAC = 0 (2 % pour la mortalité toutes causes, 0.17 % pour la mortalité par IDM, 0.41 % pour la mortalité cardiovasculaire et 0.97 % pour la mortalité par cancer). Les risques de décès étaient légèrement plus élevés pour les personnes du groupe CAC 1-10, et beaucoup plus élevés en présence de CAC >10.

Ces différentes études et bien d'autres, ont conduit au concept de « pouvoir du zéro », soulignant le rôle pronostique du CAC = 0 en tant que « facteur de risque négatif » pour les événements cardiovasculaires. L'absence de calcification coronarienne, exposerait à un risque d'événements suffisamment faible, même au-delà de 10 ans de suivi. Ainsi, le CAC = 0 se positionnerait comme un véritable facteur protecteur, permettant d'orienter les stratégies de dépistages et thérapeutiques intensives vers les patients les plus à risque et plus susceptibles d'en bénéficier.

De manière contradictoire, certaines études ont révélé qu'un CAC = 0 n'excluait pas la présence d'une maladie coronarienne, particulièrement chez les patients considérés à haut risque cardiovasculaire, chez lesquels la présence de plaques coronariennes significatives non calcifiées peut mettre le CAC en défaut (125,126). Yoo et al. (127) ont mis en évidence chez les patients asymptomatiques avec un CAC faible, que la prévalence et la gravité des plaques non calcifiées étaient plus importantes en présence de diabète, d'hypertension, de dyslipidémie et d'un tabagisme.

Dans notre étude, la grande majorité des patients avec un CAC = 0 et CAC 1-99 n'ont bénéficié d'aucune exploration complémentaire, sans que cela n'ait impacté péjorativement leur pronostic. Une faible taille d'échantillon, un faible nombre de patients/années et une durée de suivi insuffisante, ne nous permettaient pas de conclure quant au devenir cardiovasculaire et de l'intérêt des investigations complémentaires, chez les patients les plus à risque (CAC ≥ 400). De plus, le fait même qu'on ait intensifié les stratégies préventives en cas de CAC élevé a peut-être amorti le risque d'événements cardiovasculaires.

De nombreuses études attestent que le CAC améliore la stratification du risque et facilite les décisions médicales pour les patients diabétiques asymptomatiques, indemnes de maladie cardiovasculaire.

Dans une cohorte de 2 162 patients diabétiques de type 2 asymptomatiques, Lei et al. (128), ont montré qu'une augmentation croissante du CAC était associée à des taux de mortalité et d'événements cardiovasculaires majeurs plus élevés à long terme, quelle que soit la charge initiale en facteurs de risque. Le risque d'événements majeurs et de mortalité cardiovasculaire était respectivement, 10.52 et 8.67 fois plus élevé chez les patients avec un CAC ≥ 400 par

rapport à ceux ayant un CAC =0. Ces résultats soulignaient la nécessité d'une prise en charge cardiovasculaire prophylactique intensive chez ces patients.

Une récente méta-analyse de 21 études, a évalué l'impact du CAC dans la stratification du risque chez les patients atteints de diabète de type 2 (129). Dans cette étude, le CAC avait une valeur prédictive positive de 68 %, une valeur prédictive négative de 93 %, avec une spécificité de 40 % et une sensibilité de 98 % pour la prédisposition aux événements cardiovasculaires (129). Les auteurs ont démontré que le CAC potentialisait les outils traditionnels de stratification du risque, minimisait le taux d'événements cardiovasculaires indésirables, et améliorait la prise en charge des patients diabétiques (129).

L'étude MESA a confirmé la rentabilité du CAC et l'économie des coûts qui en découle par rapport aux approches de routine de stratification du risque cardiovasculaire, de dépistage et de thérapies préventives (130).

A l'opposé, Andersson et al.(131) considèrent que l'utilisation systématique du CAC chez les patients à risque intermédiaire, doit être remise en cause par le manque de données sur le risque à long terme associé au CAC, et par l'absence de preuve que ce dépistage entraînerait une réelle modification de prise en charge et de pronostic pour les patients. De plus, le CAC pourrait être à l'origine d'un fardeau psychologique pour les patients.

Une méta-analyse récente de 6 études incluant 17 961 patients (132), a évalué l'intérêt du CAC, en plus des facteurs de risque habituels, pour reclassifier les patients indemnes de maladies cardiovasculaires. Selon les études, entre 2.2 % et 11.1% des patients considérés initialement à bas risque, ont été reclassifiés comme à risque intermédiaire ou élevé après CAC. Parmi ces patients reclassifiés 85.5 % à 96.4 % n'ont pas présenté d'événements pendant le suivi (intervalle : 5.1 à 10 ans). Ainsi il était suggéré que l'utilisation du CAC pouvait entraîner un diagnostic inapproprié à l'origine de traitements et d'examen non nécessaires.

Inversement, entre 1.1 % et 12.2 % des patients classés initialement en risque intermédiaire ou élevé, ont été reconsidérés à bas risque après le CAC. Parmi eux, 0.8 % à 8.6% ont présenté un événement cardiovasculaire pendant le suivi. Si dans certaines études la reclassification vers le bas était fiable, dans d'autres elle l'était moins, et des patients pouvaient ne plus être considérés comme à risque alors qu'ils l'étaient réellement.

En conclusion, les auteurs admettaient que le CAC ajoutait une discrimination supplémentaire aux approches traditionnelles d'évaluation du risque cardiovasculaire bien qu'aucune preuve de bénéfice clinique n'ait été démontrée. Cependant, ils considéraient ce gain comme modeste, potentiellement contrebalancé par les coûts, les taux de découvertes fortuites, et le risque de radiation liés au CAC (132) .

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la période garantie du CAC =0, et le moment où il conviendrait de répéter l'analyse afin de détecter une éventuelle apparition de calcifications coronariennes. Dans une cohorte de 3116 patients présentant un CAC =0, la période de garantie moyenne chez les personnes présentant un risque faible ou intermédiaire, était de 3 à 5 ans, et de 3 ans chez les patients diabétiques. Les facteurs de risques cardiovasculaires tendaient à diminuer cette période de garantie , d'où l'importance de prévenir leur apparition ou d'optimiser leur contrôle même chez les patients avec un CAC =0 (133,134).

Dans notre pratique actuelle, le suivi des patients asymptomatiques impose au praticien d'essayer d'identifier les sujets les plus à risque d'événements cardiovasculaires aigus pour pouvoir les prévenir. De nombreux examens (test d'effort ou imagerie d'effort) sont utilisés au cours du suivi, dans le but de dépister une ischémie myocardique. Cependant, des études

récentes remettent en question l'intérêt de ce dépistage chez les patients asymptomatiques. En effet, ces examens lorsqu'ils sont anormaux, poussent bien souvent le praticien à opter pour une stratégie invasive, c'est-à-dire à la réalisation d'une coronarographie en vue d'une revascularisation myocardique. Or, de nombreux essais randomisés ont comparé une stratégie de traitement médical seul et une stratégie invasive couplée au traitement médical, et n'ont pas montré de supériorité concernant la stratégie invasive, que ce soit chez le coronarien stable (essai COURAGE) (135), dans un sous-groupe de patients diabétiques (essai BARI-2D) (136) ou même chez les sujets stables avec une ischémie myocardique documentée considérée comme moyenne à sévère, après avoir exclu les patients porteurs d'une sténose du tronc commun coronaire gauche (essai ISCHEMIA) (137). Dans ce dernier, une stratégie de prise en charge par un traitement médical seul aboutissait sensiblement au même pronostic (en termes d'événements ou de décès cardiovasculaire) qu'une stratégie invasive. Ainsi, il n'y aurait pas d'intérêt à dépister une ischémie myocardique chez les coronariens asymptomatiques, car les revasculariser n'améliorait pas leur pronostic. Toutefois, il conviendrait de rester vigilant concernant les patients présentant des lésions du tronc commun et de l'IVA proximale (généralement exclus des études suscitées), ou un traitement médical seul ne garantit pas un bon pronostic à long terme.

De plus, un test d'effort négatif ne serait pas non plus entièrement rassurant, comme le montre une analyse du registre CLARIFY (138) portant sur 20 000 patients coronariens stables ayant bénéficié d'un test d'effort, dans laquelle environ 70 % des événements cardiovasculaires survenus dans l'année suivant la réalisation du test, concernaient des patients sans ischémie myocardique. Il ne serait donc pas logique de focaliser la surveillance des coronariens uniquement sur la présence ou l'absence d'ischémie.

### **II.6.5. Les limites de l'étude**

Notre étude comporte certaines limites :

- Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique avec un échantillon relativement faible pouvant limiter la généralisation de nos résultats.
- La durée de suivi relativement limitée ne permettait pas de tirer des conclusions sur la valeur pronostique à long terme du CAC et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques qui en découlent.
- Nous nous sommes limités au CAC pour la stratification du risque cardiovasculaire sans tenir compte des paramètres ECG et échographiques, ni des examens vasculaires périphériques.
- La prescription des inhibiteurs du SGLT2 en fonction du CAC n'a pas pu être évaluée du fait de leur récente introduction par rapport à la période d'étude ; ceci fera l'objet d'un prochain travail.
- Enfin, les effets indésirables des thérapeutiques introduites (accident hémorragique sous aspirine, troubles musculaires sous statine...) à la suite de la réalisation du CAC n'ont pas été évalués.

## II.6.6. Perspectives

### II.6.6.1. Vers un CAC 2.0 ?

Le CAC représente un outil intéressant dans la stratification du risque cardiovasculaire et dans la stratégie diagnostique et thérapeutique du patient diabétique asymptomatique. Toutefois, il présente certaines limites, et logiquement, un « score CAC 2.0 » devra voir le jour et ne plus se limiter au seul volume des calcifications.

Une meilleure incorporation de la densité de la plaque coronaire représente une amélioration potentielle prometteuse du score CAC à l'avenir (139,140). Des études ont montré que pour un volume de plaque coronaire donné, la densité de la plaque est inversement associée au risque d'événements au cours du suivi (141,142). Un score CAC actualisé utilisant une pondération inverse de la densité serait particulièrement pertinent chez les sujets âgés, diabétiques et dyslipidémiques, connus pour avoir une prévalence de plaques hautement calcifiées (143).

Par ailleurs, des études récentes suggèrent qu'il peut y avoir plusieurs aspects du CAC au-delà du volume et de la densité, pouvant aider à la stratification du risque individuel lié au CAC. Ces aspects incluent le nombre de vaisseaux atteints, le nombre de plaques calcifiées, leurs localisations et leur distribution sur l'arbre coronaire (6).

Dans un contexte où le coût du coroscanner diminue ainsi que la dose de radiations reçues, un autre paradigme futur pourrait impliquer son utilisation accrue pour l'évaluation du risque en prévention primaire. Ceci permettrait une évaluation plus détaillée de la morphologie de la plaque, de ses caractéristiques de vulnérabilité, et des plaques précoces non calcifiées ; autant d'éléments que le CAC seul ne peut évaluer (144). Néanmoins, chez les participants asymptomatiques de l'étude CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes : an international multicenter registry), le coroscanner n'a pas apporté de contribution significative aux modèles de prédiction incluant le CAC (145). De plus, la nécessité d'utiliser un produit de contraste intraveineux, un protocole plus complexe, une durée plus longue de l'examen et de son interprétation constituent des obstacles importants à sa généralisation chez les personnes asymptomatiques. L'étude Miami Heart Study (NCT02508454) permettra une meilleure compréhension de la caractéristique de la plaque en associant le CAC et le coroscanner dans une large population d'adultes jeunes asymptomatique (146).

### II.6.6.2. CAC au sein d'une stratification multi paramétrique

En plus du CAC, d'autres éléments cliniques et paracliniques sont importants à prendre en considération pour l'évaluation globale du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique asymptomatique. Par exemple, la multiplication des facteurs de risque, la présence de troubles de la repolarisation à l'ECG et/ou des anomalies de la cinétique segmentaire à l'échographie peuvent reclasser directement le patient en très haut risque de maladie coronarienne, et cela indépendamment de son CAC. Ainsi, incorporer le CAC dans un modèle multiparamétrique, pourra améliorer sa valeur diagnostique et pronostique. Commandeur et al. (147) ont établi un modèle d'apprentissage automatique basé sur des éléments cliniques, biologiques et d'imageries (incluant le CAC) pour prédire le risque d'IDM et de mortalité cardiaque à long



terme chez les sujets asymptomatiques. Ce modèle avait une valeur pronostique meilleure que le score ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) et que le CAC seul.

### **II.6.6.3. Registre TOSCANA**

Le registre TOSCANA (Towards Optimal Screening and Management of Coronary Artery Disease) (NCT05314140) est un registre multicentrique français sous l'égide de la société française de cardiologie, visant à évaluer la valeur diagnostique et pronostique du CAC, chez les patients diabétiques de type 2 asymptomatiques, indemnes de maladies cardiovasculaires (échantillon visé : 2 000 patients). L'inclusion a commencé le 1<sup>er</sup> juin 2022 et les résultats sont attendus pour 2026.

## Conclusion

---

Le diabète est considéré de nos jours comme une épidémie mondiale touchant de plus en plus de personnes dans le monde. Les patients diabétiques asymptomatiques constituent un groupe à risque cardiovasculaire hétérogène dont la prise en charge en prévention primaire représente un défi majeur. La capacité des scores de risques actuels pour la stratification du risque et la gestion personnalisée des patients diabétiques asymptomatiques est remise en cause. De nombreuses études ont souligné le rôle important du score calcique dans l'aide à l'évaluation du risque cardiovasculaire et les stratégies de dépistage et thérapeutiques préventives à adopter dans cette population.

Notre étude a évalué l'impact du score calcique dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge personnalisée du patient diabétique asymptomatique au CHU de Limoges.

Dans notre travail, le CAC se positionne comme un marqueur robuste de risque cardiovasculaire, dont l'utilisation pourrait améliorer la stratification du risque chez les patients diabétiques asymptomatiques. Il permettrait de rationaliser et de hiérarchiser les indications d'examens complémentaires et de thérapeutiques préventives, en privilégiant les populations les plus à risque et les plus susceptibles d'en bénéficier. Nos résultats s'accordent à dire que le pronostic cardiovasculaire est plus sombre chez les patients avec un CAC élevé (CAC  $\geq 400$ ), notamment lorsqu'ils sont comparés aux patients avec un CAC nul. Cependant, la faible taille de notre population et une durée de suivi limitée, ne nous permettent pas de tirer des conclusions quant à la valeur pronostique du CAC et des stratégies qui en découlent. Il conviendrait de réaliser une étude à plus large échelle avec une durée de suivi plus longue afin de mieux évaluer ce paramètre.

L'incorporation d'une meilleure analyse de la densité de la plaque coronaire semble être une amélioration prometteuse du score calcique pour l'avenir. L'utilisation du CAC dans un modèle de score multiparamétrique pourrait améliorer sa valeur diagnostique et pronostique dans les prochaines années.

## Références bibliographiques

---

1. Barengo NC, Katoh S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. *Eur Heart J*. 10 juill 2008;29(15):1889-95.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 16 août 2018;379(7):633-44.
3. Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: Substrate for myocardial infarction? *Am Heart J*. déc 1997;134(6):1037-43.
4. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. sept 2002;40(5):946-53.
5. Gore MO, McGuire DK, Lingvay I, Rosenstock J. Predicting cardiovascular risk in type 2 diabetes: the heterogeneity challenges. *Curr Cardiol Rep*. juill 2015;17(7):607.
6. Berman DS, Arnson Y, Rozanski A. Assessment of Coronary Calcium Density on Noncontrast Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2017;10(8):855-7.
7. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. mars 1990;15(4):827-32.
8. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):157-68.
9. Paul JL, Baudin B. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Rev Francoph Lab*. févr 2009;2009(409):41-50.
10. Kulbertus H, Lancellotti P. L'athérosclérose : une maladie complexe. *Rev Med Liège*. :6.
11. Cottart CH, Laguillier C, Nivet-Antoine V, Klimczak C, Sebban C, Beaudeau JL. Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose. *C R Biol*. mai 2009;332(5):433-47.
12. L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques. Paris: Masson; 2003.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1 sept 1995;92(5):1355-74.
14. Scheen AJ. [From atherosclerosis to atherothrombosis : from a silent chronic pathology to an acute critical event]. *Rev Med Liege*. mai 2018;73(5-6):224-8.
15. De Franco AC, Nissen SE. Coronary intravascular ultrasound: implications for understanding the development and potential regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 21 nov 2001;88(10A):7M-20M.
16. Cagnina A, Chabot O, Davin L, Lempereur M, Maréchal P, Oury C, et al. [Atherosclerosis, an inflammatory disease]. *Rev Med Liege*. mai 2022;77(5-6):302-9.
17. Dessapt AL, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2012;41(7):F13-9.
18. Chironi G, Simon A. [Cardiovascular risk factors and prevention]. *Rev Prat*. 20 nov 2010;60(9):1303-9.
19. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 19 août 2006;368(9536):647-58.

20. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 20 août 2016;388(10046):761-75.
21. Bonaldi C. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015 / estimation of deaths attributable to tobacco smoking, in France from 2000 to 2015. 2019;7.
22. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* sept 2004;364(9438):937-52.
23. Perrine AL. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006 / hypertension in France: prevalence, treatment and management in 2015 and temporal trends since 2006. :10.
24. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol.* oct 2021;18(10):689-700.
25. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* déc 2018;17(1):83.
26. Huo X, Krumholz HM, Bai X, Spatz ES, Ding Q, Horak P, et al. Effects of Mobile Text Messaging on Glycemic Control in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* sept 2019;12(9):e005805.
27. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. 2018;8.
28. Reznik Y, Naïditch N, Thébaut JF, Havet A, Bénard S, Riveline JP. Actualisation des données épidémiologiques du diabète en France : l'étude APIDIA 2017. *Médecine Mal Métaboliques.* nov 2022;16(7):642-51.
29. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 7 janv 2020;41(2):255-323.
30. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):837-53.
31. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. *J Am Coll Cardiol.* janv 2007;49(4):403-14.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 29 avr 1993;328(17):1230-5.
33. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 8 oct 2003;290(14):1906-14.
34. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 25 juin 2015;1:15015.
35. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* janv 2015;385(9963):117-71.
36. Aouba A. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. :7.
37. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Treatment Strategies and Future Perspective. *Int Heart J.* 2017;58(4):475-80.
38. Bravo PE, Psaty BM, Di Carli MF, Branch KR. Identification of coronary heart disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: to screen or not to screen. *Colomb Medica Cali Colomb.* 2015;46(1):41-6.
39. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S,

- et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 26 juin 2010;375(9733):2215-22.
40. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 14 janv 2006;332(7533):73-8.
  41. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 23 juill 1998;339(4):229-34.
  42. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, Consequences, and Implications for Clinical Trials of Unrecognized Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* mars 2013;111(6):914-8.
  43. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: A review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis.* mars 2011;104(3):178-88.
  44. Scirica BM. Prevalence, Incidence, and Implications of Silent Myocardial Infarctions in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation.* 5 mars 2013;127(9):965-7.
  45. Prevalence of Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and Its Association With Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* janv 1997;79(2):134-9.
  46. Sejil S, Janand-Deleenne B, Avierinos JF, Habib G, Labastie N, Raccah D, et al. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia. *Diabet Med.* nov 2006;23(11):1186-91.
  47. Pham I, Nguyen MT, Valensi P, Rousseau H, Nitenberg A, Vicaut E, et al. Noninvasive study of coronary microcirculation response to a cold pressor test. *Eur J Clin Invest.* févr 2015;45(2):135-43.
  48. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation.* 23 janv 2007;115(3):387-97.
  49. Van de Veire NR, Djaberi R, Schuijf JD, Bax JJ. Non-invasive assessment of coronary artery disease in diabetes. *Heart.* 1 avr 2010;96(7):560-72.
  50. Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep.* janv 2003;3(1):28-32.
  51. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, Nicholas SB, Yao Y. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res.* 18 févr 2011;108(4):446-57.
  52. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6809703.
  53. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* juin 1998;47(6):859-66.
  54. Heath JM, Sun Y, Yuan K, Bradley WE, Litovsky S, Dell'Italia LJ, et al. Activation of AKT by O-linked N-acetylglucosamine induces vascular calcification in diabetes mellitus. *Circ Res.* 28 mars 2014;114(7):1094-102.
  55. Snell-Bergeon JK, Budoff MJ, Hokanson JE. Vascular calcification in diabetes: mechanisms and implications. *Curr Diab Rep.* juin 2013;13(3):391-402.
  56. Milzi A, Burgmaier M, Burgmaier K, Hellmich M, Marx N, Reith S. Type 2 diabetes mellitus is associated with a lower fibrous cap thickness but has no impact on calcification morphology: an intracoronary optical coherence tomography study. *Cardiovasc Diabetol.* déc 2017;16(1):152.
  57. Zbinden R. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. *Heart.* 1 oct 2005;91(10):1289-93.
  58. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the

- special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 août 2016;37(29):2315-81.
59. The ASCEND Study Collaborator Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 18 oct 2018;379(16):1529-39.
  60. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
  61. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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*. oct 2019;7(10):776-85.
  62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
  63. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, Leelarathna L, Thabit H, Emsley R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 avr 2022;45(4):909-18.
  64. Nasir K, Clouse M. Role of Nonenhanced Multidetector CT Coronary Artery Calcium Testing in Asymptomatic and Symptomatic Individuals. *Radiology*. sept 2012;264(3):637-49.
  65. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med*. 27 mars 2008;358(13):1336-45.
  66. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J*. 2 mai 2012;33(10):1201-13.
  67. Hecht HS, de Siqueira MEM, Cham M, Yip R, Narula J, Henschke C, et al. Low- vs. standard-dose coronary artery calcium scanning. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 avr 2015;16(4):358-63.
  68. Hecht HS. Coronary Artery Calcium Scanning. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2015;8(5):579-96.
  69. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. mai 2018;12(3):185-91.
  70. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2017;10(8):923-37.
  71. Rosenbaum D. Le score calcique en pratique. 2016;3.
  72. Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG. The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. A report of 360 patients. *Circulation*. juin 1974;49(6):1247-53.
  73. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin Enhances the Calcification of Vascular Cells: Artery Wall as a Target of Leptin. *Circ Res*. 11 mai 2001;88(9):954-60.
  74. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is There a Role for Coronary Artery Calcium Scoring for Management of Asymptomatic Patients at Risk for Coronary Artery Disease?: Clinical Risk Scores Are Not Sufficient To Define Primary Prevention Treatment Strategies Among Asymptomatic Patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2014;7(2):398-408.
  75. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area: A Histopathologic Correlative Study. *Circulation*. 15 oct 1995;92(8):2157-62.

76. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF, Bailey KR, et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* sept 1999;34(3):777-86.
77. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of Coronary Artery Calcification by Electron Beam Computed Tomography Predicts Silent Myocardial Ischemia. *Circulation.* 25 janv 2000;101(3):244-51.
78. van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, Al Hussein Alawamlh O, et al. Association of High-Density Calcified ICK Plaque With Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 1 mars 2020;5(3):282.
79. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA.* 15 janv 2014;311(3):271-8.
80. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 1 févr 2012;98(3):177-84.
81. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 22 août 2012;308(8):788-95.
82. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol.* janv 2016;67(2):139-47.
83. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 4 oct 2012;367(14):1310-20.
84. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 3 janv 2006;113(1):30-7.
85. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* oct 2000;36(4):1253-60.
86. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* oct 2010;56(17):1397-406.
87. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JHW, Leening MJG, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of Newer Risk Markers for Coronary Heart Disease Risk Classification: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 20 mars 2012;156(6):438.
88. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, et al. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People. *J Am Coll Cardiol.* août 2016;68(9):881-91.
89. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging.* juin 2009;2(6):675-88.
90. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of Coronary Artery Calcification and All-Cause Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* juin 2009;2(6):692-700.
91. Blaha MJ, Whelton SP, Al Rifai M, Dardari ZA, Shaw LJ, Al-Mallah MH, et al. Rationale and design of the coronary artery calcium consortium: A multicenter cohort study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* févr 2017;11(1):54-61.
92. Uddin SMI, Mirbolouk M, Kianoush S, Orimoloye OA, Dardari Z, Whelton SP, et al. Role of Coronary Artery Calcium for Stratifying Cardiovascular Risk in Adults With Hypertension: The

- Coronary Artery Calcium Consortium. *Hypertension*. mai 2019;73(5):983-9.
93. Blaha MJ, Nasir K, Budoff MJ, Dardari ZA, Blumenthal RS, Pollack S, et al. Impact of C-Reactive Protein and Coronary Artery Calcium on Benefit Observed With Atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. mai 2018;71(21):2487-8.
94. Taylor AJ, Raggi J, Raggi P. The power of nothing: the zero calcium score. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. déc 2007;1(3):160-1.
95. Nasir K. Message for 2018 Cholesterol Management Guidelines Update. *J Am Coll Cardiol*. déc 2018;72(25):3243-5.
96. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. juill 2019;394(10193):121-30.
97. Budoff M, Backlund JYC, Bluemke DA, Polak J, Bebu I, Schade D, et al. The Association of Coronary Artery Calcification With Subsequent Incidence of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. juill 2019;12(7):1341-9.
98. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of Subclinical Atherosclerosis on Cardiovascular Disease Events in Individuals With Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes Care*. 1 oct 2011;34(10):2285-90.
99. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary Artery Calcium Score for Long-term Risk Classification in Individuals With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 1 déc 2017;2(12):1332-40.
100. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, Paisley R, Moon P, Novak E, et al. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol*. 25 déc 2018;72(25):3233-42.
101. Cardoso R, Dudum R, Ferraro RA, Bittencourt M, Blankstein R, Blaha MJ, et al. Cardiac Computed Tomography for Personalized Management of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. sept 2020;13(9):e011365.
102. Cainzos-Achirica M, Patel KV, Quispe R, Joshi PH, Khera A, Ayers C, et al. Coronary Artery Calcium for the Allocation of GLP-1RA for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. juill 2021;14(7):1470-2.
103. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, 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*. févr 2021;114(2):150-72.
104. Sow MA, Magne J, Salle L, Nobecourt E, Preux PM, Aboyans V. Prevalence, determinants and prognostic value of high coronary artery calcium score in asymptomatic patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. août 2022;36(8):108237.
105. Kardys I, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JCM. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol*. 15 août 2007;166(4):403-12.
106. Ramanathan R, Sand NPR, Sidelmann JJ, Nørgaard BL, Gram JB. Sex difference in clot lysisability and association to coronary artery calcification. *Biol Sex Differ*. 13 févr 2018;9(1):9.
107. Mamudu HM, Subedi P, Paul T, Alamin AE, Alamian A, Wang L, et al. The associated risk factors for coronary artery calcium in asymptomatic individuals with and without diabetes in rural Central Appalachia. *J Diabetes Complications*. oct 2018;32(10):900-5.
108. Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis M, Glander K, et al. Proliferative Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Is Related to Coronary Artery Calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 1 mai 2008;31(5):952-7.
109. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in



- uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 1 mars 2006;27(6):713-21.
110. Bagheri R, Schutta M, Cumarantunge RG, Wolfe ML, Terembula K, Hoffman B, et al. Value of electrocardiographic and ankle-brachial index abnormalities for prediction of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1 avr 2007;99(7):951-5.
111. Russo D, Morrone LFP, Imbriaco M, Pota A, Russo L, Scognamiglio B, et al. Coronary Artery Calcification and Outcomes in Diabetic Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2013;36(1):17-20.
112. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2004;44(6):1024-30.
113. Wu WY, Biery DW, Berman AN, Hsieh G, Divakaran S, Gupta S, et al. Impact of coronary artery calcium testing on patient management. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* juill 2022;16(4):303-8.
114. Yokota S, Mouden M, Ottervanger JP, Engbers E, Jager PL, Timmer JR, et al. Coronary calcium score influences referral for invasive coronary angiography after normal myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* avr 2019;26(2):602-12.
115. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.* mai 2009;373(9678):1849-60.
116. Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten EA, Cheezum M, Bittencourt MS, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies. *JACC Cardiovasc Imaging.* août 2017;10(8):833-42.
117. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation.* 12 mai 2020;141(19):1541-53.
118. Holman R. The UKPDS: implications for the dyslipidaemic patient. *Acta Diabetol.* 1 sept 2001;38(5):S9-14.
119. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet.* avr 2015;385(9976):1397-405.
120. Shaikh K, Ahmed A, Gransar H, Lee J, Leipsic J, Nakanishi R, et al. Extent of subclinical atherosclerosis on coronary computed tomography and impact of statins in patients with diabetes without known coronary artery disease: Results from CONFIRM registry. *J Diabetes Complications.* déc 2022;36(12):108309.
121. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *The Lancet.* janv 2019;393(10166):31-9.
122. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary Artery Calcium Score for Long-term Risk Classification in Individuals With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol.* 1 déc 2017;2(12):1332.
123. Shaikh K, Li D, Nakanishi R, Kinnering A, Almeida S, Cherukuri L, et al. Low short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality in absence of coronary artery calcium: A 22-year follow-up observational study from large cohort. *J Diabetes Complications.* sept 2019;33(9):616-22.
124. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Dardari Z, Blankstein R, Shaw LJ, Rozanski A, et al. All-

- cause and cause-specific mortality in individuals with zero and minimal coronary artery calcium: A long-term, competing risk analysis in the Coronary Artery Calcium Consortium. *Atherosclerosis*. févr 2020;294:72-9.
125. Tramontano L, Punzo B, Clemente A, Seitun S, Saba L, Bossone E, et al. Prognostic Value of Coronary Calcium Score in Asymptomatic Individuals: A Systematic Review. *J Clin Med*. 1 oct 2022;11(19):5842.
  126. Plank F, Friedrich G, Dichtl W, Klauser A, Jaschke W, Franz WM, et al. The diagnostic and prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic high-risk patients: a cohort study. *Open Heart*. 2014;1(1):e000096.
  127. Yoo DH, Chun EJ, Choi SI, Kim JA, Jin KN, Yeon TJ, et al. Significance of noncalcified coronary plaque in asymptomatic subjects with low coronary artery calcium score: assessment with coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. déc 2011;27 Suppl 1:27-35.
  128. Lei MH, Wu YL, Chung SL, Chen CC, Chen WC, Hsu YC. Coronary Artery Calcium Score Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 1 oct 2021;28(10):1052-62.
  129. Nassar M, Nso N, Emmanuel K, Alshamam M, Munira MS, Misra A. Coronary Artery Calcium Score directed risk stratification of patients with Type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. juin 2022;16(6):102503.
  130. Roberts ET, Horne A, Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Cost-Effectiveness of Coronary Artery Calcium Testing for Coronary Heart and Cardiovascular Disease Risk Prediction to Guide Statin Allocation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Steyerberg EW, éditeur. *PLOS ONE*. 18 mars 2015;10(3):e0116377.
  131. Andersson C, Vasan RS. Is There a Role for Coronary Artery Calcium Scoring for Management of Asymptomatic Patients at Risk for Coronary Artery Disease?: Clinical Risk Scores Are Sufficient To Define Primary Prevention Treatment Strategies Among Asymptomatic Patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2014;7(2):390-7.
  132. Bell KJL, White S, Hassan O, Zhu L, Scott AM, Clark J, et al. Evaluation of the Incremental Value of a Coronary Artery Calcium Score Beyond Traditional Cardiovascular Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2022;182(6):634.
  133. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2021;14(5):990-1002.
  134. Lee JH, Han D, ó Hartaigh B, Rizvi A, Gransar H, Park HB, et al. Warranty Period of Zero Coronary Artery Calcium Score for Predicting All-Cause Mortality According to Cardiac Risk Burden in Asymptomatic Korean Adults. *Circ J*. 2016;80(11):2356-61.
  135. Zhang Z, Jones P, Weintraub WS, Mancini GBJ, Sedlis S, Maron DJ, et al. Predicting the Benefits of Percutaneous Coronary Intervention on 1-Year Angina and Quality of Life in Stable Ischemic Heart Disease: Risk Models From the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2018;11(5):e003971.
  136. Genuth SM, Vlachos H, Brooks MM, Bantle JP, Chaitman BR, Green J, et al. BARI 2D: A Reanalysis Focusing on Cardiovascular Events. *Mayo Clin Proc*. nov 2019;94(11):2249-62.
  137. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 9 avr 2020;382(15):1395-407.
  138. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):347-56.
  139. Cainzos-Achirica M, Agrawal T. Implications of the Plaque Density Paradox for Risk

Assessment in 2020. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2021;14(1):243-5.

140. Ferencik M, Blankstein R, Nasir K. Unravelling the coronary artery calcium paradox: benefits of plaques of stone. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 nov 2019;20(11):1305-6.

141. Jin HY, Weir-McCall JR, Leipsic JA, Son JW, Sellers SL, Shao M, et al. The Relationship Between Coronary Calcification and the Natural History of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2021;14(1):233-42.

142. van Rosendaal AR, Cainzos-Achirica M, Al-Mallah MH. Calcified plaque morphology, density, and risk. *Atherosclerosis*. oct 2020;311:100-2.

143. Nasir K, Cainzos-Achirica M. Role of coronary artery calcium score in the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 4 mai 2021;n776.

144. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*. 5 mai 2020;141(18):1452-62.

145. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 17 juill 2012;126(3):304-13.

146. Nasir K, Ziffer JA, Cainzos-Achirica M, Ali SS, Feldman DI, Arias L, et al. The Miami Heart Study (MiHeart) at Baptist Health South Florida, A prospective study of subclinical cardiovascular disease and emerging cardiovascular risk factors in asymptomatic young and middle-aged adults: The Miami Heart Study: Rationale and Design. *Am J Prev Cardiol*. sept 2021;7:100202.

147. Commandeur F, Slomka PJ, Goeller M, Chen X, Cadet S, Razipour A, et al. Machine learning to predict the long-term risk of myocardial infarction and cardiac death based on clinical risk, coronary calcium, and epicardial adipose tissue: a prospective study. *Cardiovasc Res*. 1 déc 2020;116(14):2216-25.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Le rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique asymptomatique.

---

**Contexte :** Le score calcique coronaire (CAC) est de plus en plus utilisé pour la stratification du risque cardiovasculaire et fournit une mesure de la charge athérosclérotique coronaire, en particulier chez les patients diabétiques. **Méthodes :** De janvier 2014 à décembre 2020, des patients diabétiques asymptomatiques consécutifs ayant subi une évaluation du CAC ont été inclus et subdivisés selon le CAC en 4 sous-groupes : 0, 1-99, 100-399 et  $\geq 400$ . Nous avons évalué les examens complémentaires et les changements dans les traitements préventifs (aspirine, traitement hypolipidémiant et agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 [GLP-1]) prescrits après CAC. Nous avons également évalué les résultats cardiovasculaires. **Résultats :** Un total de 371 patients ont été inclus et subdivisés comme suit : CAC = 0 (N=90, 24,3%) ; CAC 1-99 (N=111, 29,9%) ; CAC 100-399 (N=70, 18,9%) ; CAC  $\geq 400$  (N=100, 26,9%). Les patients ayant un CAC plus élevé étaient plus âgés, plus souvent des hommes et avaient une prévalence plus élevée d'hypertension, de dyslipidémie et de complications dégénératives du diabète. Les patients présentant un CAC plus élevé (notamment CAC $\geq 400$ ) ont plus souvent subi des examens complémentaires. Après le CAC, des changements significatifs ont été observés dans la prescription d'aspirine et de traitement hypolipidémiant uniquement en présence d'un CAC $> 100$ . Aucun changement significatif n'a été observé dans la prescription de GLP-1 avant et après CAC dans les 4 sous-groupes. Aucun patient avec CAC=0 n'a subi d'infarctus ou de revascularisation non planifiée. Une tendance a été observée entre les patients ayant un CAC  $\geq 400$  et ceux ayant un CAC=0 en ce qui concerne la survie sans IDM ni revascularisation non planifiée (92,2 % vs 100 % à 3 ans ; p=0,077). **Conclusion :** Le CAC représente un outil intéressant pour stratifier les patients diabétiques asymptomatiques. Ceux dont le CAC est  $\geq 400$  pourraient présenter un risque plus élevé et méritent des investigations plus poussées et des stratégies préventives plus intensives.

---

Mots-clés : CAC, stratification, risque cardiovasculaire, stratégies préventives

## The impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic diabetic patients

---

**Background:** Coronary artery calcium (CAC) scoring is increasingly used for cardiovascular risk stratification and provides a measure of coronary atherosclerotic burden particularly in diabetic patients. **Methods:** From January 2014 to December 2020, consecutive asymptomatic diabetic patients who underwent CAC evaluation were enrolled and subdivided according to CAC into 4 subgroups: 0, 1-99, 100-399 and  $\geq 400$ . We assessed complementary investigations and the changes in preventive therapies (aspirin, lipid-lowering therapy [LLT] and glucagon-like peptide 1 [GLP-1] receptor agonists) prescription following CAC. We also evaluated cardiovascular outcome. **Results:** A total of 371 patients were included and subdivided as follows: CAC = 0 (N=90, 24.3%); CAC 1-99 (N=111, 29.9%); CAC 100-399 (N=70, 18.9%); CAC  $\geq 400$  (N=100, 26.9%). Patients with higher CAC were older, more often males and had higher prevalence of hypertension dyslipidaemia, and diabetes degenerative complications. Patients with higher CAC (particularly CAC $\geq 400$ ) underwent more often further investigations. After CAC, significant changes were observed in aspirin and LLT prescription only in presence of CAC $> 100$ . No significant change was found in GLP-1 prescription before and after CAC in the 4 subgroups. No patient with CAC=0 experienced MI or unplanned revascularization. A trend was observed between CAC  $\geq 400$  and those with CAC=0 regarding survival free from MI and unplanned revascularization (92.2% vs. 100% at 3 years; p=0.077). **Conclusions:** CAC represent an interesting tool to stratify asymptomatic diabetic patients. Those with CAC  $\geq 400$  could be at higher risk and deserve further investigations and more intensive preventive strategies.

---

Keywords : CAC, stratification, cardiovascular risk, preventive strategies

