



## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 septembre 2024

Par Pauline CARREAU

### **Rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique de type 2 asymptomatique**

Thèse dirigée par le Docteur Laurence SALLE et le Professeur Victor ABOYANS

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER, PU-PH

Mr le Professeur Victor ABOYANS, PU-PH

Mme le Docteur Laurence SALLE, MCU-PH

Mme le Docteur Anne DRUTEL, PH

Mme le Docteur Pauline VITAL, PH

Mme le Docteur Lucie CHASTAING, CCA

Présidente du Jury

Directeur de thèse

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge





## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 septembre 2024

Par Pauline CARREAU

**Rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque  
cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique de type  
2 asymptomatique**

Thèse dirigée par le Docteur Laurence SALLE et le Professeur Victor ABOYANS

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER, PU-PH

Mr le Professeur Victor ABOYANS, PU-PH

Mme le Docteur Laurence SALLE, MCU-PH

Mme le Docteur Anne DRUTEL, PH

Mme le Docteur Pauline VITAL, PH

Mme le Docteur Lucie CHASTAINGT, CCA

Présidente du Jury

Directeur de thèse

Directeur de thèse

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**

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>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<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>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<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>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
------------------	---



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

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

### **Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

**HOUDARD** Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

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

**BUREAU-YNIESTA** Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

**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

**MABIT** Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MERLE** Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

**MOREAU** Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

**TREVES** Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

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

**VALLAT** Jean-Michel du 01-09-2019 au 31.08.2023

**VIROT** Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>CHAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<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>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>BAUDOUIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<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>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>NASSER</b> Yara	ENDOCRINOLOGIE
<b>PAGES</b> Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE

<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRAN</b> Gia Van	NEUROCHIRURGIE
<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>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

## Remerciements

---

À nos maîtres et juges,

Au **Professeur Marie-Pierre TEISSIER**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie sincèrement de m'avoir accueillie dans votre subdivision avec tant de bienveillance, ce qui m'a permis de progresser dans un environnement plus serein. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre écoute et votre accompagnement tout au long de mon internat, ainsi que pour le soutien que vous m'avez apporté dans les moments les plus difficiles. Vos connaissances en Endocrinologie et Gynécologie sont un véritable modèle pour nous tous.

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

Au **Professeur Victor ABOYANS**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Vos conseils avisés et votre expertise ont été essentiels à la réalisation de ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité et votre aide.

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

Au **Docteur Laurence SALLE**, je te remercie de m'avoir accompagnée dans ce travail de thèse.

Ta rigueur, ton professionnalisme, et tes connaissances sont une véritable source d'inspiration.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au **Docteur Anne DRUTEL**, je te remercie pour ta pédagogie précieuse tout au long de mon internat.

Ton humour a toujours su égayer nos moments de travail. Merci de n'avoir jamais perdu patience face à mes questions incessantes sur l'hypercorticisme. J'admire la personne que tu es.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au **Docteur Pauline VITAL**, je te remercie pour ta disponibilité, ta bienveillance constante et tes qualités tant médicales qu'humaines.

Je me souviendrais toujours de ces longues soirées passées à prendre en charge des patients (surtout un qu'on n'oubliera jamais). Merci pour ton écoute et pour avoir su me transmettre ta passion pour cette spécialité. J'espère que ce travail te rendra fière de mon évolution en tant qu'interne. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au **Docteur Lucie CHASTAINGT**, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail ainsi que d'apporter votre expertise.

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

Au **Docteur Marouane BOUKHRIS**, merci pour votre gentillesse et le temps que vous avez consacré à réaliser les statistiques de cette thèse.

À **Antoine MACIA**, merci d'avoir débuté ce travail et de me l'avoir transmis.

À **Cyril K**, merci pour ton aide inestimable pendant la période difficile du changement de subdivision, ainsi que pour ton dévouement envers nous, les internes. Je suis heureuse d'avoir eu l'opportunité de travailler avec toi.

Au service d'endocrinologie du CHU de Limoges.

À **Sophie, Camille, Maud et François**, merci pour votre gentillesse, votre accompagnement et vos enseignements depuis le début de l'internat.

À **Yara**, tu as toujours été disponible et bienveillante, merci pour tout ce que tu m'as appris (la surrénale n'a aucun secret pour toi). Je te souhaite plein de bonheur avec ta nouvelle petite famille.

À **Florine**, merci pour ton extrême gentillesse qui a beaucoup compté pour moi en début d'internat et qui a rendu ces moments plus simples.

À **Gwen, Elsa, Béa, Angélique, Djamila, Naïma, Michelle, Aurélie, Nicole, Agnès, Hélène, Brigitte, Véro, Anne-Marie, Bérangère, Carine, Hélène, Annie, Florence, Ghislaine, Dominique, Marie, Océane, Valérie, Anastasie, Elise, Victoire et Anaëlle**, je suis contente d'avoir pu travailler avec vous pendant tout mon internat. Vous êtes de belles personnes.

A **Sophie**, la secrétaire la plus aimable et aimée, merci pour ta bienveillance et ton soutien. Ton rire raisonnant dans l'HdJ me manquera énormément.

Au service de nutrition du CHU de Limoges,

À **Pierre et Philippe**, merci pour votre apprentissage bienveillant qui facilite le début de l'internat. Pierre, merci d'avoir été à mon écoute et de m'avoir permis de changer de subdivision.

Au service de médecine polyvalente du CH de Saint Yrieix,

À **Armen, Anne, Nicolas, Aurore, Mathieu, Francine** et toute l'équipe paramédicale, je ne saurais énumérer tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Merci pour l'apprentissage de la médecine polyvalente dans une ambiance aussi rock'n roll. **Armen**, merci de m'avoir épargné le dernier jour (mais ça, c'est parce que tu savais que je reviendrais vite).

Au service de PMA du CHU de Limoges,

Aux techniciennes du laboratoire, **Stéphanie, Malvina, Ana, Merve et Morgane**, pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, des chorégraphies sur les chansons de Noël à vos tenues de cosmonaute. Vous faites un magnifique métier et vos rires retentissent encore dans ma tête. J'ai déjà hâte de ces nombreuses soirées que nous partagerons ensemble, pendant longtemps encore.

À **Maxime**, ton intelligence, ta gentillesse et ta pédagogie te précèdent. La carrière universitaire t'attend, crois-moi. Tes ébouriffages de cheveux me manquent un peu, surtout lors de ces moments de réflexion profonde autours d'un café. Grâce à toi, ma qualité d'anonymisatrice est inégalée, même sur un petit « Vesoul ». Caroline POIRAUT te souhaite tout le bonheur du monde (j'espère quand même que tu me préfères à mon alter égo).

Aux sages femmes, **Stéphanie, Marie-So et Julie**, je n'aurais jamais pensé tisser des liens aussi forts. Merci pour ce que vous êtes et pour m'avoir accueilli avec tant de gentillesse. Merci également d'avoir accepté de me former à l'échographie (même si les bébés dans le col je les voyais aussi). Je vous ai quand même bien embêtées avec mes flash mob et ma chanson préférée « En rouge et noooooir, j'exilerais ma peur ». On a tellement ri ensemble, mais ce n'est pas fini ! (J'espère que ce jardin extraordinaire plaira à la Reine mère, il n'y a pas de vigile à l'entrée c'est déjà ça).

À **Alix ou Dr TORDJMAN – DOUSSET**, merci de m'avoir accompagné dans le monde de la gynécologie sans trop me juger. Tu m'as transmis ta passion pour la PMA, et j'espère un jour être un médecin à ta hauteur. Je dois avouer que tu m'as fait un peu peur au début (en HdJ diabéto, souviens toi), mais cette époque est bien loin derrière nous. Je te remercie de tout cœur pour ces beaux mois passés à travailler à tes côtés, merci pour ta patience et ton apprentissage. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

À **Mr PIVER, Aurélie, Jérôme, Lise-Marie, Jean-Christophe et Sophie**, merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre service, j'ai énormément appris à vos côtés.

À **Announ, Cécile, Béa et Saaaaandy**, merci pour votre gentillesse et votre aide en toutes circonstances.

Au service d'endocrinologie du CH de Saint Yrieix,

À **Magali**, merci d'avoir toujours été là pour m'écouter. Je n'ai jamais rencontré quelqu'un avec autant d'empathie et d'attention pour les besoins des autres. Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'apprends au quotidien. J'espère pouvoir, un jour, devenir un médecin aussi remarquable que toi.

À **Béa**, j'espère ne pas t'avoir trop épuisée avec mes plaintes incessantes au sujet de ma thèse. Merci pour ta gentillesse (et tes cookies qui sont incroyables), travailler avec toi rend tout plus facile. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta famille.

À **Sylvie**, merci pour tes précieux conseils sur l'avenir. Mon plus grand regret aura été de ne pas avoir pu faire de stage en libéral à tes côtés.

À **Aurore, Angélique, Aurélie, Christelle, Nathalie et Myriam**, merci de m'avoir si bien intégré parmi vous et d'avoir rendu mon quotidien plus agréable grâce à la qualité de votre travail et à votre gentillesse. Mention spéciale à **Manu**, (je t'en veux toujours pour les concombres), on aura bien rigolé. J'espère ne pas trop te manquer.

À mes co-internes rencontrés au fur et à mesure, devenus amis.

À **Tiffany**, et ces débuts passé ensemble. Je me souviens encore de tes strip-teases pré-garde dans le bureau de nutrition, ainsi que de nos séances de pli cutané atypique (je suis certaine que Thomas s'en souvient encore). Ce début d'internat a été plus que plaisant grâce à toi, merci d'avoir été là. Tes qualités humaines sont indéniables et feront de toi un excellent médecin.

À **Christelle**, je te dois tellement. Merci de m'avoir écouté et de t'être battu, comme personne ne l'aurait fait, pour mon changement de subdivision.

À **Mathilde**, tu es mon mentor. Merci de m'avoir aidé, d'avoir été présente et de m'avoir transmis tes connaissances pendant mon premier semestre en endocrinologie (et ça va encore continuer). Ce début d'internat a été tellement plus agréable grâce à toi.

À **Zélie**, mon alter ego de gynéco. On a grandi ensemble, ma Zélie. Toi qui as écouté mes histoires les plus farfelues, sans que je ne dramatise jamais. Merci de m'avoir soutenue, tu as un grand cœur.

À **Alexandre A**, à ces nocturnes de courrier au CHU qui me rendent nostalgique des moments passés ensemble.

À **Ariane**, notre trio de Saint-Yrieix-la-Perche me manque, tout comme nos petits chants de Noël. Merci pour tous ces bons moments, ces rires, ta bonne humeur et ton humour décalé. Tu es brillante, et je ne te le dirai jamais assez. Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'apprends et j'espère que ça continuera longtemps, ma Riri.

À **Jean**, et toutes ces discussions silencieuses si qualitatives. A tous ces moments sur Maria Carey que tu as adoré, ça manque un peu.

À **Mansour**, je ne vais tout de même pas faire un laïus sur notre rencontre qui a mené à des larmes, c'est cliché. Merci infiniment pour ton soutien précieux dans les moments de doute et de grandes difficultés. N'oublie jamais la valeur que tu as. Je suis fière de te connaître et d'être ton amie. Je serai toujours là pour te rappeler la belle personne que tu es.

À **Billenach**, ta prestance et ton intelligence te précèdent. Je suis reconnaissante de ta patience face à mes questions incessantes en néphrologie (comment oublier tes cours sur l'hyponatrémie ?). Chaque moment partagé a été précieux, tout comme tes talents culinaires dignes de chez Ginette. Un bel avenir t'attend, rempli de bonheur et de nouvelles rencontres et je compte bien en faire partie.

À **Léa R**, à ta bonne humeur et tes retours folkloriques des fêtes de Bayonne. Tu es souriante et aidante en toute circonstance, c'est précieux, alors merci.

À **Olivia**, merci pour les bons moments partagés ensemble et toutes tes attentions. Mon bain s'en souvient encore.

À **Robin M**, à tous ces moments de rire qui ont rendu mon internat plus léger. Tu es un puit de connaissances (même si, je l'avoue, ça me fait souvent flipper). Une grande carrière t'attend, avec énormément de réussite j'en suis certaine.

À **Robin C**, tu m'as fait grandir grâce à toutes ces discussions qu'on a eu, entre deux paillettes de s\*\*\*\*\*. Merci pour ta maturité et ton intelligence. Tout au long de l'écriture de cette thèse j'ai pensé à tous les conseils que tu m'as donnés. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

À **Guillaume**, mon urologue fav, on a quand même bien ri. À nos réflexions intenses sur les biopsies testiculaires et tes petits topo trans qui sont les meilleurs.

À **Léa L**, je te suis tellement reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris. La PMA a une saveur particulière pour moi et sera toujours rattachée à toi. Ton intelligence m'a toujours impressionnée, et je suis certaine que tu deviendras une figure importante dans ce domaine. Tu es toujours là pour être juste et défendre les plus faibles. J'ai eu la chance de partager ces quelques mois avec toi, j'espère te retrouver vite. Merci pour tout.

À **Camille P**, on se soutenait mutuellement face à nos thèses, pendant ces quelques semaines passées ensemble et voilà que nous les soutenons finalement le même jour. Merci pour ta douceur, et félicitations Docteur.

À **Elise F**, je n'aurais pu souhaiter quelqu'un d'autre que toi pour partager ce travail de thèse. Je te remercie d'être qui tu es, à ta franchise, ton humanité, ton soutien et ta bienveillance. Ces discussions sur le parking me manquent un peu. Merci d'avoir (enfin) accepté mon amitié, je serais toujours là pour le « il te faut un câlin ».

À **Capucine**, ou plutôt **Queen C**, la meilleure des internes (à lire en chantant et en faisant une position de flament rose et un cœur avec ses bras). Je suis heureuse de t'avoir découverte, tu as le cœur sur la main.

À **Shawna**, je suis ravie d'avoir été présente pour les premiers papillons dans le ventre (toi-même tu sais) et d'avoir pu profiter de ton dialecte de « uiii » pendant ces quelques mois.

À **Caroline B**, à ta gentillesse et ta bienveillance constantes, j'espère que tu prends bien soin de toi.

À **Margaux**, merci de nous avoir apporté de la douceur pendant ce semestre (et merci pour tes fabuleux cookies).

À **Emma**, je suis heureuse d'avoir pu partager ton premier semestre d'internat avec toi. J'espère pouvoir toujours être là pour t'aider afin que tout se passe au mieux pour toi.

À mes amis,  
*Limougeauds,*

À **Safia**, pour ton côté maternel exceptionnel, ton don de soi, et ta générosité envers ceux que tu aimes. Malgré nos différences, nous partageons les mêmes valeurs, et bientôt, nous nous retrouverons à faire de la pole dance et des marathons, n'est-ce pas ? Ta présence quotidienne est précieuse ; je ne sais pas comment je ferais sans ça. Mais désormais, c'est pour toujours.

À toi qui me travailles au corps perpétuellement, et si on allait vivre à Marseille ?

À **Lina**, tu as bercé le début de mon internat. Merci de m'avoir acceptée telle que je suis, de m'avoir intégrée et d'être devenue une amie. Il est impossible de résumer tous les moments que nous avons partagés, entre les dingeries, les commérages, les éclats de rires et les larmes. Une belle carrière t'attend, car ton intelligence naturelle te promet un avenir brillant. Et je ne serai jamais loin de toi, toujours là pour toi.

À **Bertille**, aka la loutre du BTP. A ton courage, ta persévérance et ton écoute. Tu es une source d'inspiration dans tant de domaines que je ne maîtrise pas. Merci d'avoir été à l'origine de nombreux moments passés ensemble, tu as ce don particulier pour rassembler les gens. Ton avenir de Suissarde, châtelaine, randonneuse/grimpeuse s'annonce grandiose.

À **Myriam**, merci pour ton énergie, ta créativité, ton amitié qui font de toi quelqu'un d'unique à mes yeux. Tu m'as ouvert l'esprit sur beaucoup de choses. Ton fabuleux cri strident de « Boubou » résonnera pour toujours dans ma tête.

À **Tabata**, à notre rencontre qui a commencé sur « ce soir on sort on oublie nos galères, ce soir on sort et on oublie tout » et qui a continué par une superbe chorégraphie en pagayant sur « bobo au cœur ». J'espère vendre (très cher) un jour la frise de l'évolution de ta vie sentimentale. Merci pour les bons moments et toutes les discussions constructives (et oui tu as des jambes de rêve).

À **Julie P**, à cette rencontre inopinée sur du Julien Clerc en jouant aux cartes de femmes légèrement dénudées. A nos futurs rendez-vous aux Halles, nos futurs barbecues dans nos jardins japonais, nos Mojito ensoleillés en profitant de la vie. On se comprend sans même se parler, merci d'être là, toujours. Tu es ma chance à moi.

À **Julie M**, merci pour ta loyauté et ta générosité constante. C'est rare de rencontrer quelqu'un d'aussi bienveillant. J'espère que tu sauras toujours te préserver pour que jamais personne ne profite de toutes tes qualités. Je suis heureuse de te connaître.

À **Imane**, à ton leadership dont je ne doute pas et tes qualités tant humaines que médicales. Ta douceur et ton écoute sont toujours réconfortantes. Merci pour tout Imane.

À **Constance**, merci pour ton joli sourire et ta bonne humeur contagieuse à toutes nos soirées. Et puis bien sûr, ta classe n'a pas d'égal.

À **Alexia**, de la GRS à la musique classique, on se retrouve médecin. Un joli chemin qui te mènera vers le bonheur, c'est tout ce que je te souhaite.

À **Anne so**, et ton sourire omniprésent en toutes circonstances. Merci de toujours prendre le temps de répondre à mes interrogations, même quand je te sollicite un peu trop. J'ai tellement hâte de voir votre famille s'agrandir. Je nous imagine déjà, passer nos vacances estivales ensemble, tous les ans, comme des vieux couples d'amis.

À **Claire B**, à notre rencontre sur les canapés de l'internat cet après-midi-là, qui a été le début d'une relation qui m'est chère. Je me souviendrai toujours de cette soirée où on a bu du vin, manger du pain congelé et refait le monde pendant des heures.

À **Juliette K**, cette fameuse rencontre où tu m'as dit que j'étais le visage de Limoges restera à tout jamais gravé dans ma mémoire. Merci d'être aussi rayonnante (sauf quand t'es fatiguée, ça ressemble plus à du mutisme). Hâte de passer encore plein de moments ensemble.

À **Jules**, étonnant qu'une amitié ait pu naître entre deux personnes si différentes (surtout quand on sait que tu étais légèrement froid et condescendant en début d'internat). Les choses ont bien évolué depuis, tu es mon meilleur ami je peux te l'avouer maintenant (et je mets mon égo de côté, parce que le centime en plus je le méritais). Je reste attentive au moment où tu mettras un genou à terre, prête à célébrer votre amour à tout instant. Peut-être que la réponse à ton éternelle question se cache dans tous ces remerciements ?

À **Ismaël**, tu es mon gauchiste préféré. A ces valeurs que tu portes et qui me sont si chères. Tu as beau te cacher derrière de l'humour et de la provocation, tu es une des plus belles personnes que je connaisse. J'espère que tu te verras comme je te vois un jour (avec peut-être un peu plus de compétences au Padel). Tu mérites le bonheur Isma.

À **Beuchard**, la T21 aura toujours une place spéciale dans mon cœur (quant à l'amitié homme-femme, je reste encore sceptique). J'espère que tu es fier de mes diagrammes en camembert tout au long de ma thèse, après tout, j'ai appris du meilleur. À nos pas de danse inimitables ! J'espère que tu ne partiras jamais loin de nous, Naza et moi, on ne serait pas très content.

PS : Appelle-moi, même à 90ans, si tu veux qu'on ait notre première discussion 1<sup>er</sup> degré.

À **Antho**, j'espère que ta confiance en toi et celle que tu donnes aux gens ne feront que grandir. Tu as tellement évolué depuis le début de l'internat, traversant des épreuves difficiles (et des situations cocasses dont on ne peut parler ici). Mais j'ai bien l'impression que le vent tourne, que de belles choses et opportunités se profilent. Je suis heureuse de te connaître mon Antho, et j'espère que tout ira toujours bien pour toi.

À **Thibault**, tu es le plus courageux d'entre nous. Les années d'internat ne t'auront pas épargné et pourtant tu es le premier à garder le sourire et à nous faire rire. Tié un exemple pour nous tous, le Thib (sauf à la coinche, je te donnerais des cours).

À **Milan**, comment peut-on aimer autant une personne sobre et ne pas la supporter bourrée? À ton intelligence relationnelle, ton ouverture d'esprit et ton charme, sans oublier tes compétences d'arracheur de dents en local. Merci pour les discussions enrichissantes. N'oublie pas la prochaine étude que nous allons réaliser : le risque chez les patients atteints de diabète insipide est-il similaire à celui des diabétiques de type 2 ?

À **Yeleen**, à ton intelligence, tes récits de road trips avec ta moitié, ton refus catégorique d'écraser les araignées, tes cris enthousiastes pendant le sport, le bon Damso/Booba pour préparer les valises, la pression que tu ressens en cuisinant ton fameux riz saumon élaboré, et tes jets d'eau un peu hasardeux. Tu t'es vraiment bien intégré dans cette maison des secrets.

À **Paul**, à ton fameux miel de cuisine et notre futur groupe de musique tzigane. Je t'attends, je suis prête pour qu'on devienne des stars.

À **Théo**, je me souviendrai toujours de ton arrivée à l'internat et de ta première pool party qui a fait chavirer le cœur de nombreuses filles, sans même que tu le saches. Pour être un homme parfait, il te manque juste une conduite en respectant les limitations de vitesse.

À **Cossalter**, à tous ces bons moments passés ensemble à l'internat qui résonnent sur un air doux, « joli garçon ».

À **Pierre F**, tu es le meilleur médecin de tous les chirurgiens. A tes cris quand tu ouvrais toutes les bouteilles à l'internat, à ton éternel bonne humeur, à ton courage au travail et à ta sympathie. Je te souhaite une carrière professionnelle à la hauteur de ce que tu attends et ce que tu mérites.

À **Clément J**, à toi et tes pintes de bière inoubliables qui ont marqué toutes nos soirées à l'internat.

À **Arthur B**, à ta gentillesse et le plaisir de toujours se voir. C'est un bonheur de s'entendre aussi bien. Je serais bientôt ta voisine, il va falloir que tu t'y fasses.

À **Oumar**, je ne savais pas que tu pouvais battre tes analyses pour Miss France, puis je t'ai vu briller pendant les JO. Merci pour toutes ces soirées internat qui ont fini si tard, seuls les vrais s'en souviennent. J't'aime bien malgré ta conception du couple légèrement arriérée. Team 4% !

À cet internat et tous les gens qui y ont vécu pendant cette première année, comment puis-je oublier, ce coin de paradis ?

*Bordelais,*

À **Juliette B**, à toi, la femme libre indépendante et solaire. À ta joie de vivre qui fait toujours du bien et tes twerks aussi (comment les oublier).

À **Elise C**, cette rencontre, presque forcée, à devoir s'examiner la bouche restera dans les annales. A ta naïveté et à moi qui devais toujours te dévoiler les intentions cachées derrière les mots des hommes. À ton soutien durant les moments difficiles, heureusement tu dansais sur du Franky Vincent avec des ustensiles de cuisine. Tu me manques, car sincèrement, on s'est vraiment bien trouvé. Et ensemble, on s'est élevées au rang de Reine.

À **John**, il ne fait aucun doute que tu deviendras un excellent médecin. Ton engagement politique et ton altruisme m'ont toujours profondément touchée. Tu as toujours mené mille combats en même temps, et je suis certaine que tu les remporteras tous.

À **Arthur**, à ces soirées au Ferret dans la fumée, le vin blanc et les squats nocturnes, dont il ne reste que des souvenirs heureux et beaucoup de nostalgie.

À **Paul**, à ta folie et ton authenticité qui nous ont animé pendant tant d'années. Les soirées à Mesterrioux restent les meilleures qu'on ait faites avec leurs lots de secrets, de films réalisés, de vitres brisées, de palmiers fumés et de « Jimmy » chanté. Merci pour ton amitié et tous les moments qu'on a partagés, notre relation épistolaire me manque, tout comme toi. "Loin des yeux, près du cœur" n'a jamais été aussi vrai qu'avec toi.

À **Zacharie**, comment résumer une adolescence passée ensemble ? Merci pour tous ces fous rires en cours d'allemand, pour ton duo mémorable avec Paul, et pour ta musique qui berce mon cœur. Félicitations pour ta carrière musicale professionnelle, je suis émerveillée par tout ce que tu as accompli. Je sais que tu es épanoui et heureux et c'est le plus important. Merci pour tout.

À **Harold**, comment oublier ce moment mémorable du blanco en cours d'histoire-géo ? Notre relation a toujours été solide, et je pense à tous ces moments post-rupture où nous avons pu compter l'un sur l'autre. Tu incarnes la force à travers toutes les épreuves que tu as surmontées. Merci de m'avoir fait grandir.

À **Tom**, ton âme d'artiste, ton talent pour faire pousser des tournesols, ta maîtrise du skate, et tes compétences en kinésithérapie témoignent de ta grande richesse. Merci pour ces discussions qui, autour d'un verre ou deux... ou trois, ont toujours mené à de grandes réflexions. Notre rencontre a peut-être commencé dans la discorde, mais elle a donné naissance à une amitié précieuse.

À **Guillaume M**, à toutes ces soirées en boîte où, grâce à toi, nous passions les portes sans souci, et où tu brillais comme la star de la nuit. Merci de préserver avec autant de soin cette belle amitié.

À **Camille**, malgré la distance qui s'est installée entre nous, tu auras toujours une place particulière dans mon cœur. On a vécu tant de choses ensemble, j'aimerais tellement

reprendre ma guitare pour qu'on se mette à chanter sans se soucier du monde autour de nous, comme au bon vieux temps. Tu es mon âme sœur.

À **Mélusine**, à ces soirées mousses à Moncuq et bien d'autres. Merci pour tous ces moments encrés dans ma tête, de joie, de fête et d'été en chantant du BDA. Tu me manques ma Mélu et même si on ne se voit pas souvent, rien ne changera à ce que je ressens.

À **Anastasia**, notre amitié, qui a commencé à l'école primaire, a traversé tant d'étapes : la musique classique, nos premières soirées (où il s'est passé bien des choses), et même ce moment où mon prénom s'est retrouvé sur ton bulletin (je te distrayais askip, mais personne n'y a cru). Nous avons grandi ensemble. Aujourd'hui, te voilà bientôt maman, et je ne peux exprimer à quel point je suis heureuse de te voir t'épanouir dans ta vie personnelle, ta carrière professionnelle, ainsi que dans tes aventures en pleine nature, entre trails, bivouacs, et tous ces sommets que tu as grimpés. Te voilà réalisé tous tes rêves, toi qui as toujours entrepris dans tous les domaines et tout accompli.

À **Alice**, à nos 22ans d'amitié. Ta force d'esprit et ton courage m'ont toujours inspirée. Merci pour ta loyauté et ton soutien indéfectible. J'espère que tu continueras à m'envoyer des vidéos d'hamsters mangeant du concombre toute la vie. Je sais que le bonheur t'attend à bras ouverts, c'est tout ce que je te souhaite (mais pas trop loin de moi quand même). Ne doute jamais de toi, tu es merveilleuse.

À **Mégane**, sans toi et ton aide au cours de ces dernières années je ne suis rien. Merci de m'avoir accueillie comme ta propre sœur. Aucun mot ne suffirait à décrire ce que tu représentes pour moi. À notre amitié inébranlable, qui durera toujours. A tes parents, **Thierry et Patricia** qui représentent ma deuxième famille, merci pour tout.

Aux amis de la famille.

À **Cathy, Stéphane, Paul et Lou**, vous avez rythmé les étés de ma jeunesse. Ce serait cliché de mentionner le traumatisme des escargots ou de la roulotte (les principaux intéressés se reconnaîtront). Merci pour tous ces moments partagés, que j'attends toujours avec impatience et qui sont toujours remplis de joie (et de psychanalyse).

À **Juliette D**, toi qui incarnes tous ces moments chaleureux à Branceilles. De Collonges-la-Rouge aux confitures de Curemonte, mon âme d'enfant reste toujours éveillée lorsque je viens dans cette maison en pierre, entourée de son magnifique jardin.

À **Philippe D**, pour tes histoires toutes plus saugrenues les unes que les autres (impossible à raconter ici), mais surtout parce que tu es attachant. Le syndrome de Peter Pan te quittera-t-il un jour ?

À **Nadia, Arnaud et Liam**, un grand merci de nous accueillir dans vos cœurs et votre maison comme si nous faisons partie de votre famille. Merci pour les moments de joie partagés ensemble (même quand Liam tombe inopinément malade au moment des Bobun). Nadia, tes plats indiens d'antan me manquent terriblement. Arnaud, je ne réitérerais peut-être pas l'expérience « pièce de théâtre » qui m'a laissé quelques séquelles. Liam, ta période « c'qui ? » *en tournant le poignet avec l'index tendu*, était la meilleure.

À **Marie T**, à tes expressions improbables et tes messages un peu lunaires que je ne suis pas toujours sûre de comprendre. Merci d'avoir toujours le sourire quand on se réfugie chez toi, que ce soit pour discuter ou jouer à des jeux de société. Ta bonté et ta gentillesse sont précieuses, et les patients ont vraiment de la chance de t'avoir comme infirmière.

À **JPL**, j'aurais tellement aimé que tu sois là pour voir que j'ai grandi et que j'ai réussi ces études malgré tout ce qu'on disait de moi. Tu me manques tous les jours, si tu savais. À toi.

À **Patricia**, je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse dès notre première rencontre et pour votre accueil chaleureux, qui m'a immédiatement fait sentir comme un membre de votre famille. Votre maison est un véritable havre de paix. Merci de m'accepter telle que je suis et de me permettre d'être heureuse avec votre fils. Je suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous faites pour moi.

À ma famille.

À **Mamie Jeanine et Papi Michel**, toutes ces vacances d'été passées chez vous sont des souvenirs gravés dans ma mémoire, remplis de joie et de bonheur (surtout les nombreuses parties de jeux que j'ai pu gagner). Je me souviens des chasses aux œufs de Pâques à Argelès et des cueillettes de champignons et de mûres à Flavignac. Merci pour tous ces moments qui réchauffent mon cœur. Il y en aura encore beaucoup d'autres. Je vous aime très fort.

À **Papa**, mon parcours scolaire n'a pas été de tout repos je le sais, malgré tout, ton soutien a toujours été inconditionnel (avec quelques petits doutes pour le bac quand même, je l'admets). Merci de m'avoir transmis tes valeurs de bienveillance, d'altruisme et de respect envers autrui qui ont guidé mon choix professionnel. Merci de m'avoir permis de faire ces études et de subvenir à mes besoins en toute circonstance. J'espère devenir une femme et un médecin dont tu seras fier. Je sais la chance que j'ai grâce à toi, je t'aime papa.

À **Tonton**, merci pour ta bonne humeur constante, malgré toutes les épreuves de la vie. J'attends toujours avec impatience les moments passés ensemble. Merci d'être là.

À **Romane et Flo**, mes cousines préférées. Que de souvenirs chaleureux que ce soit à Noël ou pendant l'été. Je serais toujours là pour vous.

À **Mamie Marilou**, tu es la preuve vivante que l'âge n'est qu'un état d'esprit. Ton langage unique, avec tes expressions comme « c'est drôlement bon », « passablement », « heeeep » et tant d'autres, fait partie de ce qui te rend si spéciale. Tu as surmonté tant d'épreuves dans la vie, et tu es la personne la plus forte que je connaisse. Alors, laisse-nous maintenant prendre soin de toi. Je suis déjà impatiente de fêter tes 100 ans avec toi.

À **Papi Paul**, je pense souvent à toi et j'aurais aimé que tu sois là.

À **Maman**, je sais ton dévouement entier pour tes enfants. Merci pour ta douceur, ton amour et l'éducation que tu nous as donnée. Tu as toujours été là pour m'accompagner, répondre à mes questions, apaiser mes inquiétudes et résoudre mes problèmes. Tu as ce talent unique de transformer chaque lieu ou objet en quelque chose de vivant et chaleureux, créant des espaces où règnent la convivialité et la joie. Merci pour tout, maman, je t'aime.

À **Antoine**, merci pour ton aide précieuse tout au long de cette thèse. Je mesure à quel point cela a été important, et je ne sais pas comment j'aurais fait sans toi. À toutes ces épreuves que nous avons traversées ensemble et qui nous ont tant renforcés. Merci pour tout ce que tu es, j'adore passer du temps avec toi. J'espère que tu trouveras quelqu'un à la hauteur de ta gentillesse, qui saura t'appivoiser et te rendre heureux.

À **Charlotte**, il y aurait tant de choses à dire. Nous sommes liées par un lien indescriptible, je n'ai même pas besoin de parler, tu me connais par cœur. Merci d'être brillante et de toujours garder la tête froide. Merci de te faire l'avocat du diable et de m'apprendre constamment une vision différente des choses de la vie. Merci pour ton rôle de grande sœur, qui, je le sais, te fait porter beaucoup de choses sur les épaules, afin de nous soulager. Merci pour tout ce que tu es, je t'admire, tu le sais.

À **Gru**, merci pour ta présence et ton soutien quotidien durant la période difficile d'isolement de la D4 Covid (même si tu me narguais un peu avec ta vie de chat). Sache que tu es bien plus 'Minion' que 'Méchant'.

À **Pierre Chenard**, je sais la chance que j'ai de partager ma vie avec toi. Merci pour ta gentillesse, ton soutien infailible, ta patience et ton amour. Ton intelligence et ta curiosité ne cessent de m'impressionner, et je ne te dirai jamais assez à quel point tu es brillant.

Merci pour cette complicité infinie.

Merci de m'avoir redonné foi en l'amour, tu es ce qu'il m'est arrivé de mieux.

## 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

---

DT2 : Diabète de type 2

RD : Rétinopathie diabétique

IMS : Ischémie myocardique silencieuse

NphD : Néphropathie diabétique

IRC : Insuffisance rénale chronique

ND : Neuropathie diabétique

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

IPS: Index brachiale-cheville

ABS: Atherosclerosis Burden Score

LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol

HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

HbA1c : Hémoglobine glyquée

AVC : Accident vasculaire cérébral

IC : Insuffisance cardiaque

ESC : Société Européenne de Cardiologie

EASD : Association Européenne de l'Etude sur le Diabète

DFG : Débit de filtration glomérulaire

RAC : Rapport albuminurie/ créatininurie

CAC score : Score calcique

SFC : Société Française de Cardiologie

SFD : Société Française de Diabétologie

MACE : Major Adverse Cardiovascular Event

iSGLT 2 : inhibiteurs des cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2

aGLP-1 : analogue du Glucagon-Like-Peptide-1

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

ADA : American Diabetes Association

## Table des matières

---

I. Introduction .....	29
I.1. Diabète et facteurs de risques cardiovasculaires .....	29
I.1.1. Diabète et complications.....	29
I.1.2. Facteurs de risque cardiovasculaires.....	30
I.1.2.1. Non modifiables .....	30
I.1.2.2. Modifiables.....	30
I.1.2.3. Facteurs associés .....	31
I.2. Maladie coronaire chez le patient diabétique .....	32
I.2.1. Epidémiologie.....	32
I.2.2. Physiopathologie de l'athérosclérose chez le diabétique .....	32
I.2.3. Spécificités de la maladie coronaire .....	34
I.3. Stratification du risque cardiovasculaire .....	34
I.4. Score calcique .....	35
I.5. Dépistage et prévention cardiovasculaires .....	39
I.5.1. Dépistage de la maladie coronaire .....	39
I.5.2. Place des traitements en prévention primaire .....	40
I.5.2.1. Règles hygiéno-diététiques .....	40
I.5.2.2. Traitements médicamenteux .....	41
I.5.2.2.1. Les antiagrégants .....	41
I.5.2.2.2. Les hypolipémiants.....	41
I.5.2.2.3. Les antidiabétiques.....	42
I.5.2.3. Revascularisation.....	45
II. Impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic patients with Type 2 diabetes.....	46
Références bibliographiques "Article" .....	68
Références bibliographiques « Introduction » .....	71
Serment d'Hippocrate.....	79

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Lien physiopathologique entre l'athérosclérose et le diabète de type 2.....	33
Figure 2 : Catégories de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2.....	35
Figure 3 : Images scannographiques des artères coronaires d'une patiente présentant un score calcique à 218, associées aux images du logiciel.....	36
Figure 4 : Algorithme pour la stratification et la gestion du risque de coronaropathie chez les patients diabétiques en 3 étapes. ....	38
Figure 5 : Recommandations des cibles de LDLc en fonction de la catégorie de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2.....	42
Figure 6 : Antidiabétiques oraux réduisant le risque cardiovasculaire, indication en fonction des catégories de risque. ....	44

# I. Introduction

---

## I.1. Diabète et facteurs de risques cardiovasculaires

### I.1.1. Diabète et complications

Le diabète est une maladie métabolique chronique, caractérisée par la présence d'une glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/l à deux reprises ou  $\geq 2$  g/l à n'importe quel moment de la journée, entraînant au long cours des complications microvasculaires (ophtalmologique, rénale, neurologique) et macrovasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral et artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Cette pathologie est une véritable épidémie mondiale, en effet 537 millions d'adultes sont touchés actuellement dans le monde avec des prévisions de + 46% pour 2045 (soit 783 millions) (1).

Nous allons nous intéresser dans cette étude au diabète de type 2 qui représente plus de 90% de tous les diabètes (2). Il est la résultante d'une insulino-résistance majeure associée à un déficit insulinosécrétoire (3) évoluant souvent dans un contexte métabolique.

Cette pathologie est également un véritable enjeu de santé publique devant la fréquence des complications sévères associées :

- La rétinopathie diabétique (RD) touche 30 à 40% des diabétiques et représente la première cause de cécité chez l'adulte (4). On sait également que la RD sévère est un facteur prédictif d'ischémie myocardique silencieuse (IMS) (5), associée à un doublement du risque d'évènements cardiovasculaires (6).
- La néphropathie diabétique (NphD) multiplie par 9 le risque de dialyse et représente la première cause d'épuration extra-rénale en France (7). Il est maintenant reconnu que l'albuminurie est un marqueur indépendant spécifique du risque cardiovasculaire (8), comme l'insuffisance rénale chronique (IRC) (9).
- La neuropathie diabétique (ND) périphérique et autonome touche plus de la moitié des diabétiques (10). Le lien entre la neuropathie autonome et le risque accru d'IMS et de mortalité cardiovasculaire a également été clairement identifié (11).
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est responsable de la première cause d'amputation non traumatique dans cette population. L'étude de *Aboyans and al* réalisée en 2010 (12) montre l'association entre la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique indépendamment des autres facteurs de risques cardiovasculaires et suggère l'association d'un index bras-cheville (IPS) bas avec l'athérosclérose coronarienne. La médiacalcose jambière identifiée sur les dopplers artériels (13) ou le score ABS (Atherosclerosis Burden Score, score échographique basé sur l'évaluation de la charge de plaque carotidienne et fémorale) peuvent aider à prédire plus précisément le risque de coronaropathie (14,15).

Chez les patients diabétiques, le risque cardiovasculaire est également amplifié par la présence fréquente de facteurs de risque traditionnels, souvent associées à la sédentarité et au syndrome métabolique (16).

## I.1.2. Facteurs de risque cardiovasculaires

### I.1.2.1. Non modifiables

**L'âge** est considéré comme un facteur de risque chez l'homme au-delà de 50 ans et au-delà de 60 ans pour la femme.

**Le sexe** masculin est d'avantage exposé aux événements cardiovasculaires, par rapport à la femme en âge de procréer, qui est protégée par la sécrétion oestrogénique. En effet, après la ménopause le risque devient identique entre les 2 sexes, ceci est expliqué par des changements cardiométaboliques liés à la carence oestrogénique (17).

**L'hérédité**, notamment l'antécédent d'infarctus du myocarde ou de mort subite, chez le père ou apparenté de sexe masculin au 1<sup>er</sup> degré, avant 55 ans et chez la mère ou apparenté de sexe féminin au 1<sup>er</sup> degré, avant 65 ans, est à risque pour la descendance. Souvent la transmission de facteurs environnementaux familiaux défavorables comme la sédentarité, l'alimentation hyperlipidique/hyperglucidique, le tabagisme, expliquent à eux-mêmes les événements cardiovasculaires sur plusieurs générations (18).

### I.1.2.2. Modifiables

**La dyslipidémie**, principalement le taux élevé de LDLc (low density lipoprotein cholesterol) est le facteur de risque le plus important pour la maladie coronarienne. De nombreuses études ont montré la corrélation et relation linéaire entre le taux de LDLc et le risque cardiovasculaire (19). L'hypertriglycéridémie est quant à elle associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, bien qu'il n'y ait actuellement aucune preuve pour le moment que, la réduction des triglycérides diminue ce risque (20,21). La présence d'un faible taux d'HDLc (high density lipoprotein cholesterol) est associée à un risque cardiovasculaire défavorable, quel que soit le statut glycémique. En revanche, un taux de HDLc très élevé (>0.90g/L) est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire, uniquement en présence de diabète. Il a été démontré que le diabète influence la taille des particules de HDLc, leur composition chimique et leur état d'oxydation, ce qui entraînerait une altération de leur fonctionnalité (22).

La majorité des hypercholestérolémies sont dites polygéniques liées à une prédisposition génétique et à l'environnement (alimentation hyperlipidique en acides gras saturés).

**L'hypertension artérielle (HTA)** a une prévalence de 30% dans la population française à l'heure actuelle. Elle se définit par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 90$  mmHg mesurée de manière itérative, devant la grande variabilité physiologique de la tension artérielle. Elle augmente avec l'âge et est aggravée par la consommation excessive de sel, la prise de poids et l'alcool. Il existe également une relation linéaire entre la valeur de la pression artérielle au long cours et le risque cardiovasculaire (23).

**Le tabagisme** est l'une des principales causes évitables de maladie cardiovasculaire (24). En France, 18 000 décès par maladie cardiovasculaire sont imputables à la consommation de tabac par an. Le tabac est considéré comme le deuxième facteur de risque d'infarctus du myocarde (IDM), avec un risque proportionnel à la consommation. Il s'agit également du principal facteur retrouvé dans les événements coronariens chez le sujet jeune (25).

**Le syndrome métabolique** est défini par la Fédération Internationale du Diabète (FID) comme :

Une obésité ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) et/ou une augmentation du périmètre abdominal  $\geq 94$  cm pour un homme et  $\geq 80$  cm pour une femme (reflet de l'adiposité viscérale liée au risque cardiovasculaire) associé à minimum deux des facteurs suivants :

- triglycérides  $> 1,50$  g/L
- HDLc  $< 0,40$  g/L pour un homme ou  $< 0,50$  g/L pour une femme
- HTA  $\geq 130/85$  mmHg
- hyperglycémie  $> 1$  g/L ou DT2

L'étude d'*Isomaa et al.* a démontré que le syndrome métabolique augmente le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, avec un risque relatif de 3 pour les maladies coronariennes et de 1,8 pour la mortalité cardiovasculaire. Ce syndrome ajoute un risque cardiovasculaire supplémentaire à celui de la somme du risque de chaque anomalie (26).

Comme décrit précédemment, il existe également des facteurs de risques propres au patient diabétique, tels que la présence d'une IRC ou de complications microvasculaires, mais également la durée d'évolution du diabète et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), témoin du déséquilibre de la maladie (27).

### **I.1.2.3. Facteurs associés**

**Le syndrome d'apnée du sommeil (SAOS)** est reconnu comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire dans certaines études (28). Il concerne 1 adulte sur 5 et des données convaincantes sur l'augmentation du risque d'HTA, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'IDM, d'insuffisance cardiaque (IC) et de mortalité cardiovasculaire sont retrouvées dans la littérature (29).

**La maladie du foie associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD)** est une maladie fréquente qui touche plus de 25% de la population mondiale. Les maladies cardiovasculaires subcliniques sont plus fréquentes dans cette population (30). Le score calcique défini comme, un marqueur d'athérosclérose subclinique caractérisé sur un scanner myocardique, permet une évaluation anatomique de la maladie coronaire (31). Une étude récente de *Denimal and al* a montré que le FibroTest® (marqueur de fibrose hépatique) est associé au score calcique chez les patients atteints de DT2, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (30).

**L'origine ethnique et le statut socio-économique** semblent également être associés au risque cardiovasculaire. En effet, les facteurs de risque sont moins nombreux dans les pays à faible revenu mais les taux de maladies cardiovasculaires majeures et de décès y sont nettement plus élevés que dans les pays à revenu élevé (32).

**Les facteurs psychosociaux** sont décrits dans l'étude INTERHEART (33) comme étant significativement corrélés au risque cardiovasculaire mais sans que ceux-ci ne soient pris en compte dans la pratique courante, du fait de la difficulté concernant leur évaluation et leur gestion.

## **I.2. Maladie coronaire chez le patient diabétique**

### **I.2.1. Epidémiologie**

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les diabétiques de type 2, elles représentent 52% des décès (34).

Pendant longtemps, les diabétiques de type 2 ont été considérés comme présentant le même risque cardiovasculaire que les patients aux antécédents de maladie cardiovasculaire connue (35). Ceci est actuellement remis en cause face à l'hétérogénéité retrouvée dans cette population.

Ces dernières années, on observe une tendance à la diminution de la mortalité cardiovasculaire dans le monde, bien que cela puisse être biaisé par le faible nombre d'études, qui se concentrent principalement sur les pays à haut revenu (36). La diminution des événements cardiovasculaires sur les dernières décennies peut également s'expliquer par la politique d'optimisation de la prévention primaire dans cette population.

Une méta-analyse réalisée à partir de 102 études prospectives, montre que les complications cardiovasculaires dans cette population (maladies coronariennes, AVC ischémiques et décès d'origine vasculaire) sont multipliées par 2 indépendamment des autres facteurs de risque (37).

Il semble également que le profil cardiovasculaire de la femme diabétique soit plus à risque que l'homme (risque relatif 50% plus élevé), comme décrit dans la méta-analyse réalisée sur 37 études prospectives de *Huxley and al* (38), en accord avec les résultats de l'étude INTERHEART (33).

Le pronostic cardiovasculaire chez le diabétique est lié à la particularité des lésions athérosclérotiques.

### **I.2.2. Physiopathologie de l'athérosclérose chez le diabétique**

L'athérosclérose est une maladie immuno-inflammatoire multifocale atteignant l'intima des artères de moyen et grand calibre, associée à des modifications de la media (Figure 1) (39).

La dyslipidémie caractérisée par un excès de LDLc contribue à l'apparition de l'athérosclérose par accumulation de lipides sur la paroi, cependant la pathogénie est beaucoup plus complexe chez les diabétiques. De nombreux facteurs sont impliqués, tels que les anomalies du métabolisme glucidique (création de produits de glycation avancés et activation de leurs récepteurs), le stress oxydatif, le fonctionnement anormal des macrophages et l'inflammation chronique (40).

La dysfonction endothéliale est un marqueur précoce d'athérosclérose chez le patient diabétique et se traduit par une inflammation des vaisseaux, un état pro-thrombotique et une vasodilatation (41). L'hyperglycémie chronique associée à l'insulinorésistance engendrent une augmentation du stress oxydatif et une diminution de l'accessibilité du monoxyde d'azote (NO) participant à la dysfonction endothéliale. L'hyperglycémie chronique, lorsqu'elle atteint les petits vaisseaux ou capillaires, est également la cause des complications microvasculaires.

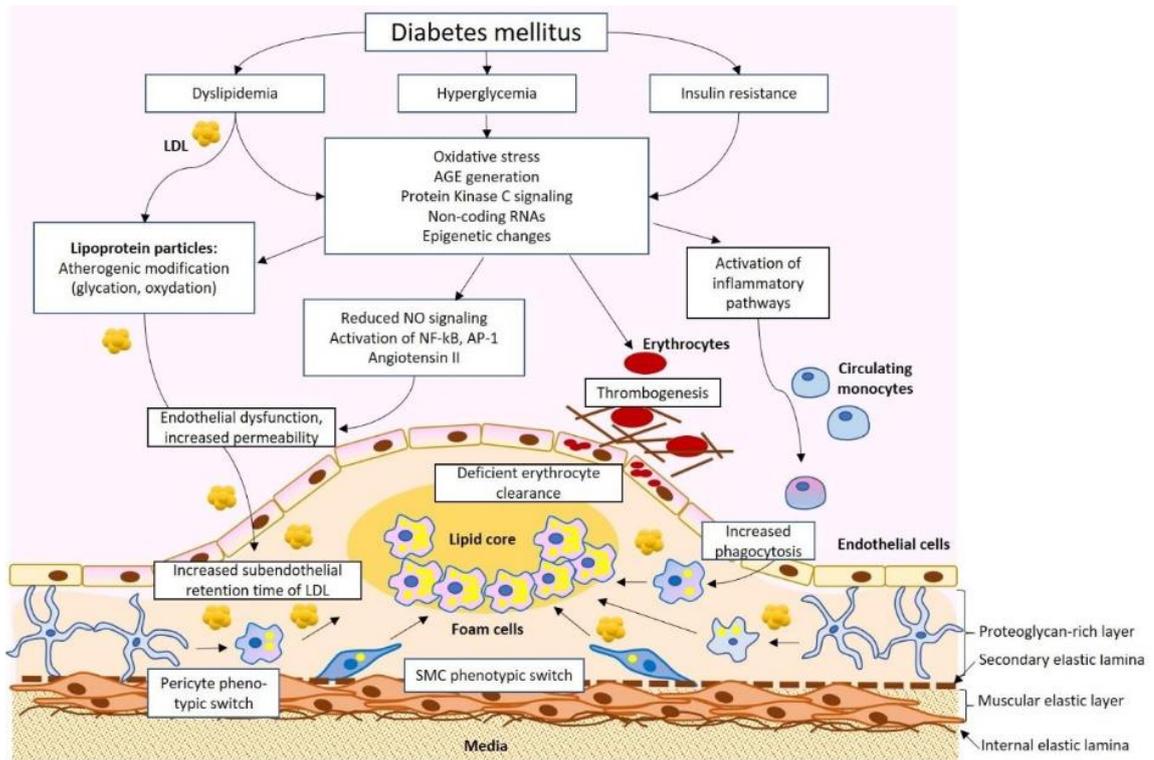


Figure 1 : Lien physiopathologique entre l'athérosclérose et le diabète de type 2.

Source : Poznyak and al (40)

Depuis les années 1990, l'inflammation chronique (mesurée par la CRP ou l'IL-6), est reconnue comme un facteur indépendant associé à la survenue d'événements cardiovasculaires futurs (42). L'étude CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) réalisée sur 10 000 patients, apporte la preuve que la diminution de l'inflammation réduit la récurrence des événements cardiovasculaires chez les patients en prévention secondaire (43).

Des études sont en cours afin de trouver des thérapeutiques ciblant certains mécanismes de signalisation du développement de l'athérosclérose (43,44).

Les plaques, qui correspondent à l'évolution de l'athérosclérose, ont quelques spécificités de vulnérabilité chez le patient diabétique : le noyau lipidique-nécrotique est plus important ainsi que l'infiltration macrophagique (témoin de l'inflammation), de plus la coiffe fibreuse est plus fine (45,46). Dans cette population, les calcifications artérielles sont plus fréquentes, en partie à cause du vieillissement accéléré de la paroi artérielle et de l'hyperglycémie liée à l'insulinorésistance, qui provoquent un stress oxydatif et favorisent une différenciation ostéogénique (47). La présence de calcifications sur les plaques d'athérosclérose semble les rendre plus stables (48).

L'évolution de ces lésions amène à des événements cliniques aigus via la sténose artérielle sévère ou la rupture de plaque lipidique calcifiée engendrant une ischémie d'aval. De plus, les sténoses modérées fréquentes dans cette population sont plus souvent responsables de rupture de plaque vulnérable expliquant la prévalence élevée d'IDM aiguë ou de mort subite sans augmentation de fréquence de l'angor d'effort (49).

La gravité s'explique par les spécificités de l'atteinte coronarienne chez le patient diabétique : l'athérosclérose est plus précoce et accélérée, plus étendue (sténoses diffuses et longues,

lésions tritrunculaires fréquentes) et plus sévère (événements cardiovasculaires plus mortels) (50). La diminution de la réserve en collatérales coronariennes chez ces patients semble encore être débattue (51).

### **I.2.3. Spécificités de la maladie coronaire**

La présence d'une IMS chez les diabétiques a été largement décrite et associée à un moins bon pronostic (52). L'IMS est associée à 4 fois plus de risque d'événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité est multipliée par 7 chez ces patients (50).

Le caractère asymptomatique de cette souffrance myocardique est notamment expliqué par la neuropathie autonome des fibres cardiaques (53), faisant partie intégrante des complications microvasculaires dans cette population.

L'IMS touche entre 20 et 35% des diabétiques (54), elle peut être liée à une atteinte coronarienne sténosante, mais également à une dysfonction endothéliale, une microcirculation défaillante et une réserve coronarienne anormale (55).

Au vu de la prévalence et du mauvais pronostic associé à l'IMS, un dépistage semble important pour une population à risque bien identifiée.

### **I.3. Stratification du risque cardiovasculaire**

La stratification du risque cardiovasculaire a toujours été compliquée à estimer devant l'hétérogénéité de la population diabétique, qui découle de la multiplicité de facteurs à prendre en compte, comme cités plus haut.

Les sociétés savantes européennes, américaines et françaises proposent chacune une stratification de ce risque qui est différente.

Dans les lignes directrices publiées en 2021 de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), en association avec l'Association Européenne de l'Etude sur le Diabète (EASD), les modèles ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicron MR Controlled Evaluation) ou DIAL (Diabetes lifetimeperspective prediction) sont proposés pour estimer le risque cardiovasculaire à 10 ans chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire (56). Cependant, ces modèles présentent certaines limites lorsqu'ils sont appliqués en Europe, car ils ne tiennent pas compte des variations de risque entre les pays, ce qui peut entraîner des estimations inexactes du risque cardiovasculaire.

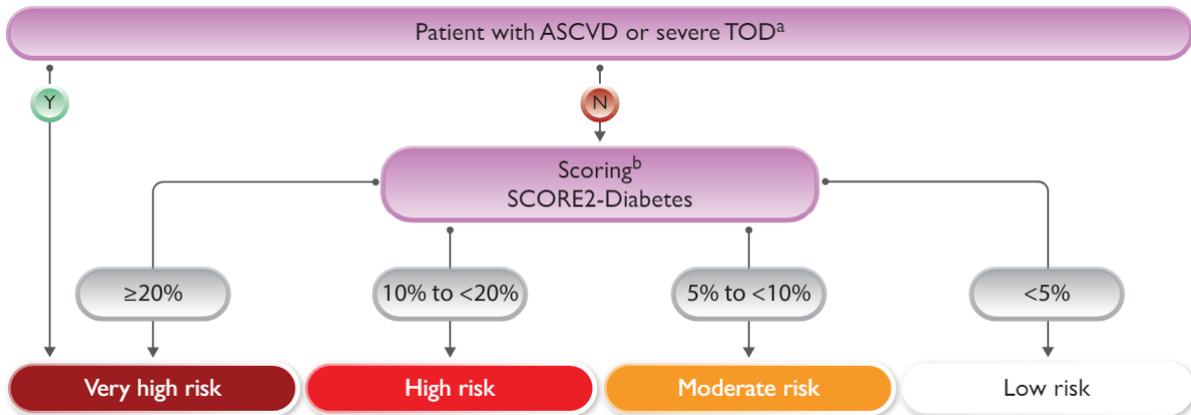
Ces recommandations sont revues en 2023 incluant un nouveau score spécifique aux patients diabétiques, le SCORE-2 Diabetes basé sur le SCORE-2 (modèle adapté pour la population européenne) intégrant en plus certaines variables indispensables à prendre en compte dans cette population : l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et la fonction rénale (57). Il permet de décrire le risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans, en pourcentage.

Les patients considérés à très haut risque cardiovasculaire (de risque équivalent à ceux étant en prévention secondaire) sont ceux avec un SCORE2- Diabetes  $\geq 20\%$  ou ceux présentant une atteinte d'organe sévère qui est définie par :

- Un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 45\text{mL/min}$
- Un DFG entre 45 et 59mL/min associé à un rapport albuminurie/ créatininurie (RAC) entre 30 et 300mg/g
- Une macroalbuminurie, soit un RAC  $>300\text{mg/g}$  isolée

- La présence de complications microvasculaires dans les 3 sites : microalbuminurie associée à une rétinopathie et neuropathie.

Les patients n'ayant pas d'atteinte d'organe sévère sont ensuite classés selon le résultat du SCORE2-Diabetes comme visualisé sur la Figure 2.



ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; severe TOD: severe target organ damage; Y: yes; N: no

Figure 2 : Catégories de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2

Source: ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes in 2023 – Marx and al (57)

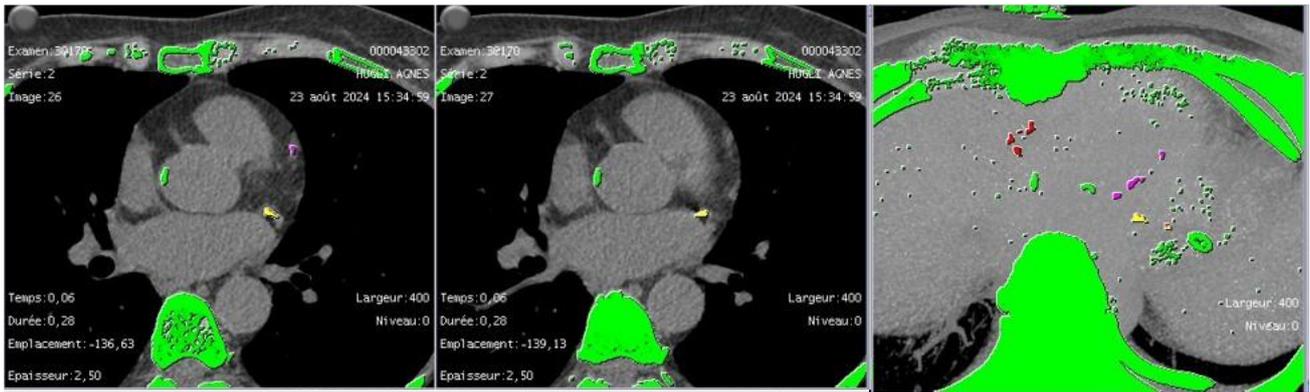
Il existe, en effet, différentes approches quant à l'intégration du score calcique dans la stratification du risque cardiovasculaire. En 2019, l'ESC recommandent l'utilisation du score calcique, la présence de plaques carotidiennes ou fémorales et un IPS < 0.9 en tant que modificateurs du risque cardiovasculaire (recommandation de classe IIb) en accord avec les lignes directrices d'autres sociétés savantes (50,58–60).

L'évaluation précise du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques est primordiale dans la pratique médicale courante afin de prévoir un dépistage adapté et d'optimiser les traitements préventifs (objectifs glycémiques et thérapeutiques différents).

#### I.4. Score calcique

La calcification vasculaire a longtemps été considérée comme résultante seule du vieillissement de la paroi, on sait maintenant qu'elle est également issue de processus évitables (61). Cette production osseuse ectopique est liée à l'inflammation chronique, au stress oxydatif, à l'oxydation des lipides, à la dyslipidémie en elle-même et à l'hyperglycémie (alors que l'insuline a un effet d'inhibition). La présence et la gravité des calcifications coronariennes sont plus élevées chez les diabétiques (62).

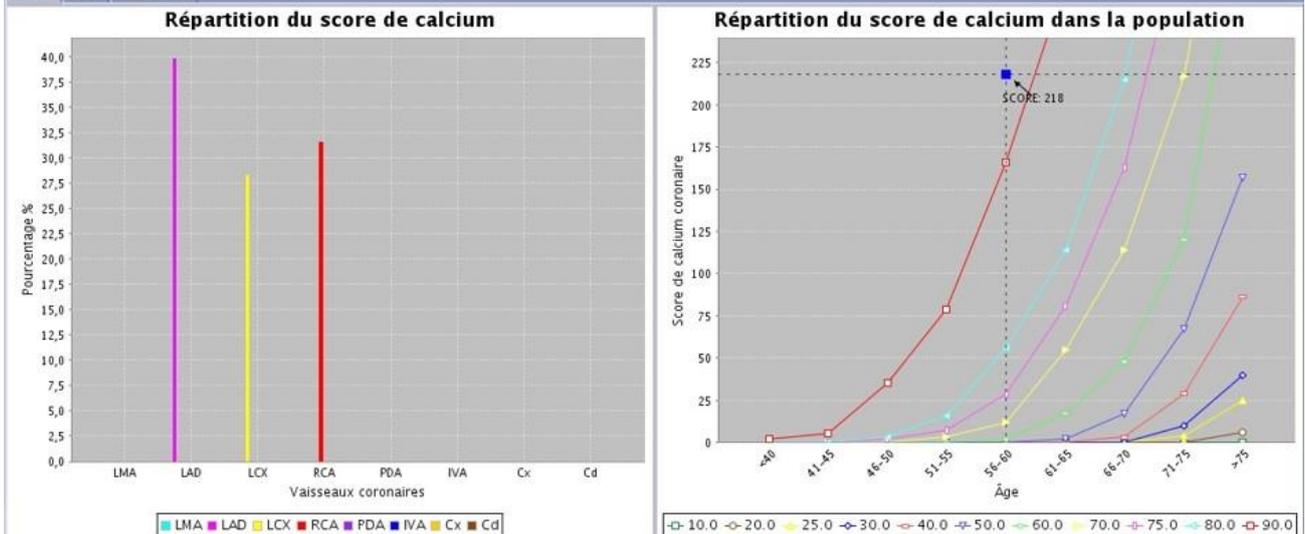
La quantification de la calcification coronaire a été décrite pour la première fois par Agatston and al en 1990 (31). L'obtention du score calcique (CAC) est réalisée à partir d'un scanner thoracique faible dose (environ 1mSv), rapide (15 minutes), sans injection de produit de contraste avec une acquisition limitée à la zone myocardique, comme visualisé sur le Figure 3. Il se quantifie de manière quantitative via un logiciel, la valeur de chaque calcification s'obtient en multipliant la surface de la calcification (en mm<sup>2</sup>) par le score de densité (classé en catégories de 1 à 4 de densité croissante UH). La somme de toutes ces valeurs constitue le score calcique d'Agatston (63).



CORONAIRE	Niveau	AJ-130	Mass[mg]	Volume-130[mm <sup>3</sup> ]
<b>Score total</b>	<b>Score total</b>	<b>218</b>	<b>23</b>	<b>94</b>
<b>(LAD) Interventriculaire antérieure...</b>	<b>Coronaire</b>	<b>87</b>	<b>9</b>	<b>33</b>
Lésion1	Lésion	21	2	7
Lésion2	Lésion	33	4	10
Lésion3	Lésion	3	0	2
Lésion4	Lésion	1	0	2
Lésion5	Lésion	3	1	2
Lésion6	Lésion	2	0	1
Lésion7	Lésion	15	1	5
Lésion13	Lésion	9	1	4
<b>(LCX) Circonflexe gauche</b>	<b>Coronaire</b>	<b>62</b>	<b>6</b>	<b>23</b>
Lésion8	Lésion	33	3	11
Lésion9	Lésion	21	2	8
Lésion14	Lésion	8	1	4
<b>(RCA) Artère coronaire droite</b>	<b>Coronaire</b>	<b>69</b>	<b>8</b>	<b>38</b>
Lésion10	Lésion	2	0	3
Lésion11	Lésion	12	1	7
Lésion12	Lésion	2	0	2
Lésion15	Lésion	2	0	1
Lésion16	Lésion	17	2	5
Lésion17	Lésion	17	2	6
Lésion18	Lésion	14	1	6
Lésion19	Lésion	3	2	8

Facteur d'étalement : 0.79

AJ-130 Mass Volume-130



Rose : interventriculaire antérieure (IVA) ; Jaune : circonflexe gauche ; Rouge : coronaire droite ; Vert : os

Figure 3 : Images scannographiques des artères coronaires d'une patiente présentant un score calcique à 218, associées aux images du logiciel.

Source : Score calcique réalisé au CHU de Limoges avec le logiciel SmartScore™ 4.0.

L'équipe de *Sangiorgi and al* a mis en évidence par la suite la corrélation entre la quantité de calcium et la taille de la plaque athérosclérotique (64), ce qui fait du score calcique un outil d'estimation de l'athérosclérose.

La stratification des patients est ensuite réalisée selon le score d'Agatston (50):

- CAC score 0 : risque nul
- CAC score {1-10} : risque très faible
- CAC score {10 - 100} : risque faible
- CAC {100 - 400} : risque modéré
- CAC > 400 : risque élevé

Il est également admis que les sténoses coronaires graves dues à des plaques non calcifiées sont rares (65). Des études récentes montrent qu'il faudrait intégrer d'autres variables au score calcique connu actuellement afin d'affiner l'évaluation du risque cardiovasculaire. Ces paramètres comprennent la densité calcique (66), le nombre de lésions et leur répartition sur l'arbre coronarien (48).

Le score calcique étant une évaluation anatomique de la maladie coronaire, il est capable d'ajouter des informations prédictives sur le risque de maladie coronarienne au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (67). Son évaluation se fait par rapport à des sujets de même âge, de même sexe et de même ethnie (68).

De nombreuses études prospectives (69) comme la Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (62) ou la Heinz Nixdorf Recall Study (70) décrivent le score calcique comme un puissant facteur prédictif d'évènements coronariens indépendant des autres facteurs de risque cardiovasculaires comme montré par l'étude de Rotterdam (71) réalisée dans une population plus âgée (moyenne d'âge de 71 ans) et par l' Etude Framingham Heart Study (72) sur une population d'origine caucasienne essentiellement. Une étude prospective sur 9 715 patients a mis en évidence que pour chaque groupe croissant de score calcique, la présence d'un diabète était associée à un risque relatif de mortalité plus élevé de 25 à 33 % par rapport à un état non diabétique (73).

Le pronostic est favorable lorsque le score calcique est à 0, surtout dans les 3 années suivantes, avec une sensibilité de 98% et une VPN de 93% pour la détection d'une maladie coronarienne significative (74). C'est le concept du « pouvoir zéro » qui offrirait une sorte de garantie sur l'état cardiovasculaire, permettrait d'éviter la réalisation d'examens inutiles et de contrôler l'apparition de calcification sur un nouveau scanner dans 3 à 5 ans (75).

L'étude de *Dzaye and al* apporte des arguments sur la capacité du score calcique à stratifier le risque cardio-vasculaire. En effet, les sujets diabétiques avec un score calcique > 300 ont un risque de mortalité cardiovasculaire similaire aux patients ayant déjà fait un évènement cardiovasculaire (76).

La méta-analyse de *Bavishi and al* a montré le lien entre la valeur du score calcique et la probabilité d'une ischémie myocardique silencieuse qui reste tout de même variable dans la zone de valeur intermédiaire (77).

La Société Française de Cardiologie (SFC) et la Société Française de Diabétologie (SFD) proposent lors d'un consensus d'experts en 2021 (44), un algorithme pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 entre 35 et 75 ans, en 3 étapes (Figure 4).

La première étape consiste à identifier les patients à très haut risque via les antécédents personnels, l'électrocardiogramme (ECG), l'échographie transthoracique (ETT), les dopplers artériels et les marqueurs biologiques et urinaires.

La deuxième étape consiste à identifier les patients suspects d'être à haut risque, à travers la durée d'évolution du diabète, la présence de complications microvasculaires, les antécédents familiaux et les facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés. Le score calcique a tout son intérêt dans cette population, où il permet une re-stratification du risque qui constitue la troisième étape :

- Si le CAC score est inférieur à 10, le patient passe dans la catégorie de risque cardiovasculaire modéré.
- Si le CAC score se situe entre 10 et 400, sa reclassification dépend de son âge.
- Si le CAC score est supérieur à 400, le patient passe dans la catégorie à très haut risque cardiovasculaire.

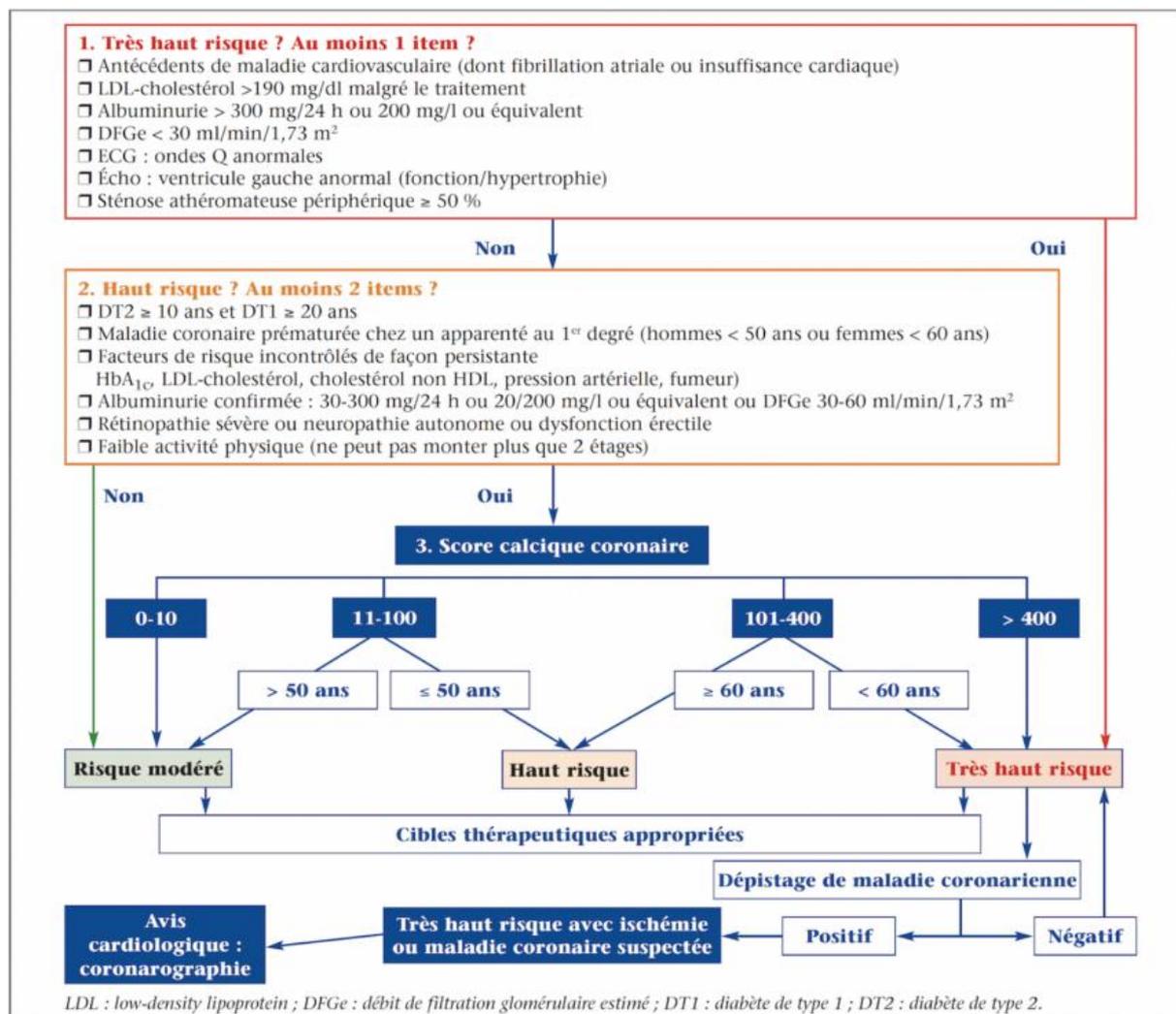


Figure 4 : Algorithme pour la stratification et la gestion du risque de coronaropathie chez les patients diabétiques en 3 étapes.

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.(50)

Face à la problématique de stratification du risque cardiovasculaire, le score calcique apparaît donc comme un modulateur du risque en permettant une meilleure discrimination et reclassification des catégories à risque de la population. En pratique, le score calcique semble être une aide précieuse pour les praticiens afin d'identifier les patients qui bénéficieront d'une stratégie de prévention plus agressive (dépistage par test d'ischémie, optimisation du traitement médical).

Il a également été prouvé que la connaissance des lésions calciques coronaires par le patient entraîne une prise de conscience du risque, en le rendant proactif pour les changements de règles hygiéno-diététiques, comme décrit dans l'étude prospective de *Rozanski and al* (78). Cette étude révèle une diminution du tour de taille chez les patients obèses et une perte de poids modéré chez les patients en surpoids lorsqu'ils ont connaissance d'un score calcique élevé.

## **I.5. Dépistage et prévention cardiovasculaires**

### **I.5.1. Dépistage de la maladie coronaire**

Après avoir évalué le risque cardiovasculaire d'un patient, la poursuite des investigations peut se discuter chez ceux à très haut risque, afin de dépister une maladie coronarienne sous-jacente. Selon la méta-analyse de *Bauters et al.* (79) qui a inclus 3 314 patients diabétiques provenant de 5 études prospectives randomisées, le dépistage systématique chez les patients diabétiques asymptomatiques n'a pas montré d'amélioration sur le pronostic cardiovasculaire et la mortalité toute cause. Plus particulièrement, les études DIAD (80), DYNAMIT (81) et DADDY-D (82) réalisés chez des diabétiques de type 2 n'ont pas montré de bénéfice du dépistage sur la diminution des événements cardiovasculaires majeurs.

**L'épreuve d'effort** est un examen peu coûteux, simple à réaliser et souvent disponible. Le patient doit être capable de réaliser cet examen qui est peu sensible et peu spécifique dans le cadre du dépistage de l'IMS. Il est maintenant plutôt recommandé pour évaluer la tolérance à l'effort.

**La scintigraphie myocardique** permet de localiser la zone d'ischémie et son étendue avec une bonne valeur diagnostic chez les diabétiques. Un agent d'imagerie radiomarqué est perfusé au moment du pic de stress engendré soit par l'activité physique et/ou un agent vasodilatateur. Le risque d'événements cardiovasculaires est lié à l'étendue de la zone ischémisée. Ses limites sont liées au coût, à la disponibilité et au risque de faux négatifs dans les atteintes tritonculaires, fréquentes chez les diabétiques (la scintigraphie utilisant des images soustractives). Cet examen donne malgré tout une bonne indication à une éventuelle revascularisation.

**L'échographie de stress** permet de visualiser une ischémie myocardique s'il existe une sténose importante coronarienne, en visualisant échographiquement une anomalie de la paroi cardiaque lors d'un stress induit pharmacologiquement et/ou par l'activité physique. C'est un examen disponible facilement, peu coûteux, non ionisant qui pose tout de même une problématique d'échogénicité chez les patients obèses.

**L'IRM myocardique de stress** à l'adénosine possède une très haute sensibilité mais nécessite une disponibilité et une expérience du praticien. La spécificité est faible en cas de calcifications coronaires et donc doit être évité si le score calcique est supérieur à 400.

Chaque méthode de dépistage a des bénéfices et des inconvénients, le choix de l'examen dépend des caractéristiques du patient, de la préférence du cardiologue et des possibilités de chaque centre.

## **I.5.2. Place des traitements en prévention primaire**

### **I.5.2.1. Règles hygiéno-diététiques**

Les changements de mode de vie sont indispensables pour prévenir l'évolution du diabète et l'apparition des complications cardiovasculaires.

Les résultats de l'étude Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) qui étudie les effets de la perte de poids sur la glycémie et la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète, ont montré qu'une perte de poids moyenne de 8,6 % était associée à une réduction significative de l'HbA1c, des complications microvasculaires et des facteurs de risque cardiovasculaires. Cependant à 10 ans, il n'a pas été démontré de bénéfice sur le MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) comprenant l'IDM non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire (83).

#### **Perte de poids**

La perte pondérale est la pierre angulaire de la prise en charge du patient porteur d'un DT2 en surpoids/obésité. On sait qu'une perte pondérale minimale de 5% améliore le contrôle glycémique, la pression artérielle et le bilan lipidique. Les traitements par analogue du GLP-1 (aGLP-1) et inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) ont montré leur intérêt sur la perte pondérale, apportent une protection cardiovasculaire et doivent être privilégiés. La chirurgie métabolique peut être proposée, depuis fin 2022, aux patients atteints de DT2 qui présentent une obésité de grade I (indice de masse corporelle entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>) lorsque les objectifs glycémiques individualisés ne sont pas atteints, malgré une prise en charge médicale adaptée pendant au moins douze mois (84). Il a été démontré la réduction de la mortalité toute cause (85) et cardiovasculaire à 20 ans post chirurgie (86).

#### **Changement alimentaire**

Dans l'étude PREDIMED il a été démontré le bénéfice du régime méditerranéen associé à la consommation d'huile d'olive/noix, avec une réduction de 30% de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (87).

#### **Activité physique**

L'activité physique régulière est recommandée à hauteur de 150 minutes par semaine d'activité modérée ou 75 minutes d'activité soutenue à mettre en place en minimum 2 séances par semaine. L'association d'endurance et de résistance physique a montré le plus de bénéfice sur l'amélioration de l'équilibre glycémique avec une baisse possible de 0.6% d'HbA1c et une réduction franche de la mortalité cardiovasculaire (1 équivalent métabolique réduit le risque cardiovasculaire de 15 à 20%) (88).

Il est recommandé d'encourager la mise en place d'activité physique, même minimale (par exemple, 10 minutes de marche par jour) qui sera bénéfique pour le patient.

#### **Arrêt du tabac**

Le sevrage tabagique est bien sûr indispensable afin de réduire la mortalité toute cause et cardiovasculaire. La prévention et l'éducation sont indispensables auprès du patient.

## **I.5.2.2. Traitements médicamenteux**

### **I.5.2.2.1. Les antiagrégants**

Le seul traitement antiagrégant pouvant se discuter en prévention primaire est le traitement par aspirine. Une méta-analyse publiée en 2009 regroupant les résultats de 6 essais de prévention primaire considérant 95 000 individus à risque cardiovasculaire faible, met en évidence le bénéfice de l'aspirine sur la diminution des événements cardiovasculaires graves dont les IDM non mortels, sans bénéfice sur l'apparition des AVC ou la mortalité cardiovasculaire (89).

L'étude randomisée ASCEND se concentre sur 15 500 patients diabétiques en prévention primaire randomisés en 2 groupes, l'un prenant de l'aspirine 100 mg l'autre prenant un placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement cardiovasculaire grave : IDM, AVC ou le décès par toute cause vasculaire à l'exception d'hémorragie intracrânienne. Au cours d'un suivi moyen de 7,4 ans, l'utilisation d'aspirine dans cette population s'accompagnait d'une réduction du MACE de 12%, avec cependant une augmentation des saignements dits majeurs de 29% (majoritairement intestinaux sans différence sur les hémorragies fatales) (90).

On retrouve dans la littérature des preuves contradictoires sur le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire, entraînant des changements dans les directives cliniques au fil du temps, tendant vers une approche plus personnalisée du traitement par l'aspirine en prévention primaire.

Les sociétés savantes européennes et françaises (50,57,58) se rejoignent, en indiquant que l'aspirine peut être considérée chez un diabétique en prévention primaire pour prévenir le premier événement cardiovasculaire sévère en l'absence de contre-indication (haut risque de saignement digestif, ulcère gastrique dans les 6 derniers mois, pathologie hépatique grave, allergie à l'aspirine), en association avec un traitement par inhibiteur de la pompe à protons afin de limiter les saignements digestifs si besoin.

Le score calcique est un outil qui peut aider à guider le traitement par aspirine. L'étude de *Cainzos-Achirica and al* (91) a souligné qu'un score calcique supérieur à 100 (en particulier supérieur à 400) démontre un bénéfice net de l'utilisation de l'aspirine chez les individus asymptomatiques de moins de 70 ans qui ne présentent pas un risque hémorragique élevé. Un score calcique nul identifie les patients chez qui l'augmentation du risque hémorragique dépassait le bénéfice en matière de maladies cardiovasculaires, quel que soit le risque cardiovasculaire estimé.

Il a été récemment discuté dans certaines études, un renouvellement accéléré des plaquettes associé à la formation de grandes plaquettes hyperactives dans la population diabétique (92) rendant l'administration quotidienne d'aspirine faible dose possiblement insuffisante (action de la cyclooxygénase 1 plaquettaire insuffisante) (93).

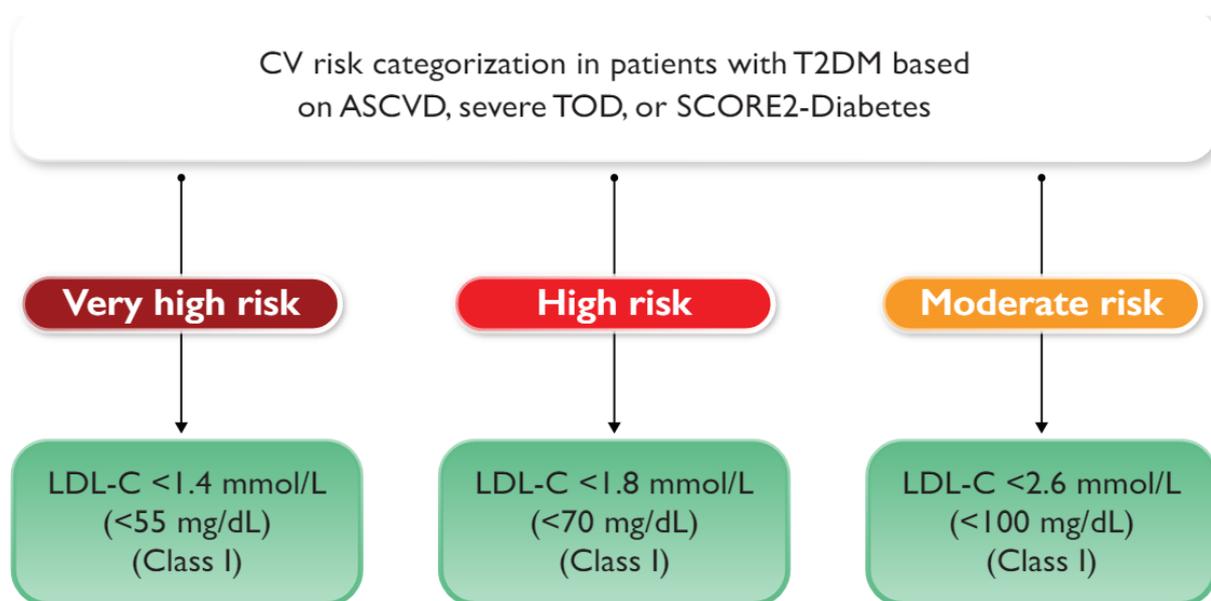
Les données pharmacocinétiques suggèrent également un degré plus faible d'inhibition plaquettaire en particulier chez les patients modérément à sévèrement obèses (94).

### **I.5.2.2.2. Les hypolipémiants**

Une méta-analyse regroupant 26 essais randomisés de 170 000 patients diabétiques a montré la réduction de 28% d'événements cardiovasculaires par diminution de 1 mmol/L de LDLc (95).

En 2019, les sociétés savantes européennes ont émis des recommandations claires concernant la stratégie thérapeutique (19). Elles préconisent l'utilisation des statines comme traitement de première intention. Si la cible de LDLc n'est pas atteinte, il est alors recommandé d'ajouter de l'Ezetimibe. Les inhibiteurs PCSK9 sont conseillés en dernière intention si la cible de LDLc n'est toujours pas atteinte avec ces traitements ou en cas d'intolérance aux statines.

Les nouvelles recommandations de l'ESC 2023 présentent les objectifs biologiques de LDLc en fonction de la classe de risque cardiovasculaire (Figure 5).



CV: cardiovascular; T2DM: type 2 diabetes mellitus; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; severe TOD: severe target organ damage

Figure 5 : Recommandations des cibles de LDLc en fonction de la catégorie de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2.

Source: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes, Marx and al (57)

L'ACC/AHA met à jour en 2022 les lignes directrices concernant les objectifs de LDLc en intégrant le score calcique pour la première fois (96). En effet, une étude de *Mitchell and al* a montré le bénéfice sur le MACE des statines lorsque le score calcique est supérieur à 100. Lorsque le score calcique est inférieur à 100, il existait une tendance au bénéfice mais cela n'était pas significatif (97). Ces résultats sont retrouvés dans l'étude multicentrique du registre CONFIRM concernant une population diabétique (98).

Plusieurs études ont souligné l'impact des statines sur les plaques d'athérosclérose calcifiées. D'une part, ce traitement permet une réduction du volume de la plaque mais également une augmentation de la densité de la plaque ce qui engendre une meilleure stabilité (48). Il a également été démontré l'effet anti-inflammatoire de cette classe thérapeutique (42).

### 1.5.2.2.3. Les antidiabétiques

L'objectif d'équilibre glycémique caractérisé par l'HbA1c est personnalisé en fonction du profil de patient, de la durée du diabète, des comorbidités et de l'espérance de vie (99).

En dehors des aGLP-1 et iSGLT2, la metformine a montré un bénéfice cardiovasculaire dans la sous population de diabétiques obèses et reste encore positionnée comme le traitement de première ligne dans les recommandations de la SFD (99). Son bénéfice cardiovasculaire en prévention primaire a été montré dans le sous-groupe de patients en surpoids ou obèses de l'étude UKPDS 34, avec une réduction de 50% de la mortalité cardio-vasculaire, de 39% des IDM et de 41% des AVC ischémiques sur une période de 10,7 années, avec un maintien du bénéfice lors du suivi à 10 ans (100).

L'étude UKPDS 33 (101) comprenant 5 102 patients autour d'un suivi de 10ans, a évalué l'impact de différentes stratégies thérapeutiques (groupe contrôle conventionnel vs groupe traitement intensif) sur le contrôle glycémique et les complications du diabète. Les résultats ont montré dans le groupe intensif une réduction des complications microvasculaires de 25% au bout de 10 ans sans réduction significative des événements macrovasculaires (même si une réduction proche de la significativité de 16% des IDM a été obtenue dans le groupe intensif;  $p=0.052$ ). De plus, une analyse épidémiologique de la cohorte des patients de cette étude suggère que chaque diminution de 1% de l'HbA1C est associée à une réduction de 18% des événements cardiovasculaires. Ce qui prouve que les données étaient discordantes entre les observations épidémiologiques (association positive entre HbA1C et risque cardiovasculaire) et les essais randomisés (absence de protection cardiovasculaire d'un traitement intensif de la glycémie).

L'équilibre glycémique ne se base pas que sur la valeur de l'HbA1c mais également sur la présence ou non d'hypoglycémies, qui doivent être limitées au maximum parce qu'elles sont liées à une augmentation de la mortalité sans réduction des événements cardiovasculaires comme mis en évidence dans l'étude ACCORD (102).

Des études sont également en cours sur la variabilité glycémique en tant que facteur de risque cardiovasculaire (103).

### **Analogues du GLP-1 (analogues du Glucagon-Like Peptide-1)**

Les analogues du GLP-1 miment l'action du peptide GLP-1 et entraînent une amélioration glycémique via de nombreuses actions sur différents organes. Sur le pancréas endocrine, le GLP-1 permet la stimulation de la sécrétion et de la biosynthèse de l'insuline (glucose-dépendante), la stimulation de la prolifération des cellules  $\beta$  de Langerhans et la baisse de l'apoptose de ces cellules, la diminution de sécrétion de glucagon et l'augmentation de sécrétion de la somatostatine. Sur l'estomac, cela engendre un ralentissement de la vidange gastrique associé à une diminution de la sécrétion d'acide gastrique. Au niveau du système nerveux central et de l'hypothalamus, il permet une diminution de l'appétit et une augmentation du sentiment de satiété. Ces effets centraux expliquent le bénéfice pondéral apporté par ces molécules.

La méta-analyse de *Sattar and al*, reprend les 8 essais randomisés réalisés, comparant le bénéfice sur le MACE du traitement par aGLP-1 contre placebo chez 60 080 diabétiques de type 2. Les résultats montrent dans le groupe traité, une réduction du MACE de 14%, une diminution de la mortalité toute cause de 12% et une diminution des hospitalisations pour IC de 11% (104).

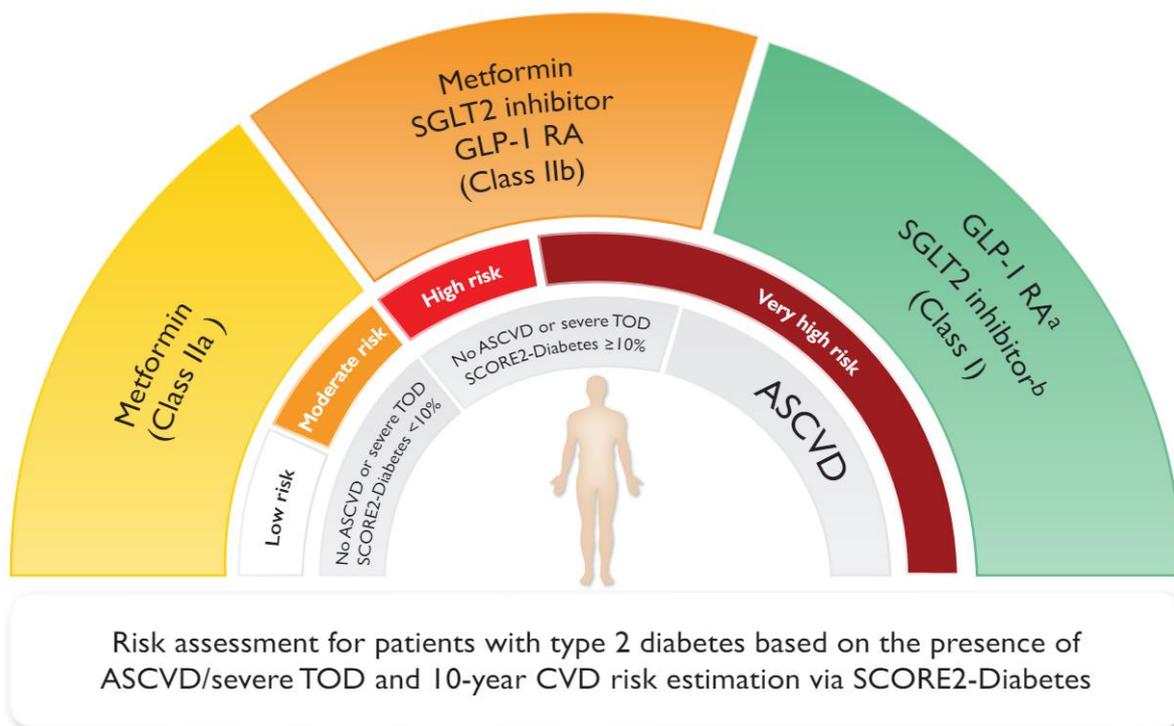
Une étude réalisée sur le lien entre score calcique et cette classe thérapeutique en prévention primaire, tend à indiquer l'introduction des aGLP-1 pour un seuil de score calcique à 100 (105).

## iSGLT 2 (inhibiteurs des cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2)

Ce traitement inhibe l'action du transporteur SGLT 2 présent sur les cellules tubulaires rénales ce qui empêche la réabsorption de glucose et entraîne une glycosurie. Ceci est donc responsable d'une déperdition calorifique engendrant une perte pondérale (2 à 4 kg en 1an), d'une diminution de la pression artérielle (par diurèse osmotique, de 2 à 5 mmHg) et d'une amélioration glycémique (diminution de 0,5 à 1% d'HbA1c).

Cette classe thérapeutique a révolutionné la prise en charge du diabète en terme de protection cardio-rénale (99). Une méta-analyse (106) sur les 6 essais randomisés contre placebo a montré une diminution significative de MACE de 10% (HR=0,81, IC 95% : 0,4-0,90), de la mortalité d'origine cardiovasculaire de 22% (HR= 0,78; IC 95% : 0,73-0,84), des hospitalisations pour IC de 32% (HR= 0,68; IC 95% : 0,61-0,76) et des événements composites rénaux de 38% (HR=0.68; IC 95% : 0,61-0,76). Ce bénéfice était identique avec ou sans maladie cardio-vasculaire sous-jacente.

Les traitements par aGLP-1 et iSGLT 2 peuvent être prescrits avec deux intentions différentes ou complémentaires : mieux contrôler la glycémie et/ou protéger le cœur, les vaisseaux et le rein. Les sociétés savantes (la SFD et l'ESC en 2023 en accord avec l'EASD et l'ADA) recommandent l'utilisation de ces deux classes thérapeutiques chez les patients à haut risque et très haut risque cardiovasculaire indépendamment d'une nécessité d'améliorer l'équilibre glycémique comme visualisée sur la Figure 6.



ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; severe TOD: severe target organ damage; SGLT2: Sodium-Glucose Transport Protein 2; GLP-1 RA: glucagon-like peptide 1 receptor agonist

Figure 6 : Antidiabétiques oraux réduisant le risque cardiovasculaire, indication en fonction des catégories de risque.

Source: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes, Marx and al (57)

### **I.5.2.3. Revascularisation**

La revascularisation est indiquée par le cardiologue référent, souvent chez des patients à très haut risque cardiovasculaire avec une ischémie documentée ou une maladie coronaire suspectée.

Le choix de la coronarographie ou du pontage est laissé au choix du cardiologue. Le pontage aorto-coronarien est préféré chez les patients avec une atteinte multivasculaire si l'état du patient le permet. La coronarographie est préférée sur des atteintes moins étendues, d'un ou deux vaisseaux (IVA non comprise) et/ou quand le score SYNTAX < 22 (score permettant d'estimer la difficulté de la revascularisation et d'orienter vers le type de revascularisation) (57).

Comme décrit plus tôt, la coronaropathie chez le diabétique a des spécificités : elle est diffuse, proximale, atteint plutôt l'arbre coronaire gauche et les micro vaisseaux ce qui peut expliquer les discussions actuelles sur le bénéfice de la revascularisation chez les patients asymptomatiques. L'étude BARI 2D (107) est une étude randomisée réalisée chez des diabétiques présentant un angor stable, qui n'a pas montré de bénéfice de la revascularisation par rapport au traitement médical seul (en dehors des lésions tri tronculaires, des lésions du tronc commun et de l'IVA proximale) sur la mortalité toute cause, l'apparition d'un IDM ou d'un AVC sur une période de suivi de 5 ans.

Ainsi, le score calcique est un marqueur anatomique de l'athérosclérose subclinique et semble être un outil précieux pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Compte tenu de l'hétérogénéité au sein de cette population, le score calcique pourrait aider à identifier les patients les plus à risque, susceptibles de bénéficier d'un dépistage de la maladie coronaire et d'un traitement médical préventif approprié. Nous avons donc mené une étude pour examiner les pratiques de notre centre suite à la réalisation d'un score calcique, les comparer à celles rapportées dans la littérature et analyser le pronostic de ces patients.

## II. Impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic patients with Type 2 diabetes

---

Impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic patients with type 2 diabetes .....	49
Background.....	49
Methods .....	49
<i>Study design</i> .....	49
<i>Data collection</i> .....	50
<i>Follow-up and outcomes</i> .....	50
<i>Statistical analysis</i> .....	51
Results .....	51
<i>Baseline characteristics</i> .....	51
<i>Cardiovascular prognosis</i> .....	58
Discussion.....	62
<i>Study limitations</i> .....	66
Conclusion .....	67

## Table des illustrations

---

Fig.1: Study protocol

Table 1: Baseline characteristics of the population

Fig.2: Coronary artery disease strategy after calcium scoring.

Fig.3: ROC curve: prediction of first-line coronary angiography by CAC score.

Fig.4: ROC curve: prediction of need for revascularization by CAC score.

Fig.5: Coronary artery disease treatment strategy after calcium scoring.

Fig.6: Therapeutic approaches between the two periods.

Fig.7: Secondary outcome

Fig.8: Survival free of MACE and MALE among non-revascularized patients according to cardioprotective therapy initiated.

Fig.9: Survival free of MI and unplanned revascularization among patients with a CAC score  $\geq$  400 according to revascularization status.

## Liste des abréviations

---

T2D : Type 2 diabetes mellitus  
CAD: Coronary artery disease  
CV: Cardiovascular  
SMI: Silent myocardial ischemia  
ESC: European Society of Cardiology  
CAC score: Coronary artery calcium score  
SFC: French Society of Cardiology  
SFD: French Society of Diabetology  
EASD: European Association for the Study of Diabetes  
ABI: Ankle-brachial index  
ABS: Atherosclerosis burden score  
PAD: Peripheral artery disease  
MACE: Major adverse cardiovascular events  
MALE: Major adverse lower-limb events  
MI: myocardial infarction  
HTN: Hypertension  
CRF: Chronic renal failure  
MAC: Medial arterial calcification  
HbA1c: Glycated hemoglobin  
GLP1a: Glucagon-like peptide-1 agonist  
SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor  
AUC: Area under the curve  
LAD: Left anterior descending artery

# Impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic patients with type 2 diabetes

## Background

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is associated with a twofold increased risk of coronary artery disease (CAD) independent of other cardiovascular (CV) risk factors (1). A major concern in this asymptomatic population is the identification of silent myocardial ischemia (SMI), which occurs in 20 to 35% of cases (2,3), although the value of a systematic screening remains controversial (4). Consequently, CV risk stratification is required to identify high-risk individuals who may benefit from further ischemia screening and targeted preventive pharmacotherapy (5).

Coronary artery calcium (CAC) score is a non-invasive, low-radiation imaging test. It has been shown that it improves CV risk stratification by quantifying coronary plaque burden. CAC scoring can help to reclassify patients at intermediate risk into lower or higher risk categories, thus supporting clinical decision making in primary prevention (6).

In 2021, the French Society of Cardiology (SFC) and the French-speaking Society of Diabetology (SFD) published guidelines (7) based on the 2019 recommendations from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (8). These guidelines advocate the use of CAC score in asymptomatic patients as a modulator of CV risk to establish four risk categories. Many studies have shown an independent association between CAC score and CV events including death (9). However, the incremental value of CAC scoring in improving long-term cardiovascular outcomes remains a matter of debate (10).

The aim of this study is to determine whether the routine use of the CAC score in asymptomatic patients with T2D led to therapeutic optimization and improved long-term cardiovascular prognosis.

## Methods

### *Study design*

We performed a retrospective observational single-center study including asymptomatic T2D patients, who were referred for cardiovascular risk stratification and prevention, and who had a CAC score between January 1, 2014, and June 30, 2022. Patients with diabetes other than T2D (type-1 diabetes, secondary or genetic diabetes) were not included, as well as T2D patients with a prior history of cardiovascular disease and those with cardiovascular symptoms (e.g. chest pain).

No ethics committee approval was required for subject recruitment, according to French law during this period.

### *Data collection*

The data were collected from the computerized medical records and were anonymized using a randomly generated identification code.

Variables collected included patient characteristics, CV risk factors, diabetes characteristics and current medications. Microangiopathy was determined by the presence of retinopathy (stage unspecified) or nephropathy (eGFR<60mL/min) or neuropathy (monofilament test or electromyography). Chronic renal failure (CRF) was defined by an eGFR <60mL/min. The most recent biological test results, a standard 12-lead electrocardiogram, ankle-brachial index measurement (ABI), transthoracic echocardiography within the year prior to the CAC score were also collected. Doppler ultrasound data were collected within 2 years before or after the CAC score. The Atherosclerosis Burden Score (ABS) was assessed, ranging from 0 to 4 according to the number of plaque locations at the level of the carotid and femoral bifurcations. Peripheral artery disease (PAD) was defined by an ABI <0.9 and/or monophasic flow on Doppler ultrasound. MAC was diagnosed by an ABI >1.4 and/or in the presence of continuous, double, hyper-echogenic lines ('railways') for at least 2 cm along leg arteries walls.

The CAC score was obtained from a low-dose (approximately 1mSv), fast (15 minutes) thoracic CT scan, without contrast injection and with acquisition limited to the myocardial zone. Quantitative calcium scores were calculated using the Agatston method by multiplying the area of calcified plaque by the density score (UH). Four risk categories were then defined: 0: normal; 1-99: low risk; 100-399: moderate risk; ≥400: high risk.

The need for further investigations or therapeutic optimization according to the result of the CAC score was left to the discretion of the referring specialist. The decision to perform an ischemia test or coronary angiography, or to modify lipid-lowering, antiplatelet, and antidiabetic therapy, was considered to be directly related to the CAC score if it was performed within the following year.

### *Follow-up and outcomes*

Follow-up data were obtained from patients' medical records. General practitioners or cardiologists were contacted in case of missing data. Events recorded were the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), unplanned revascularization, stroke/transient ischemic attack (TIA), and major adverse lower limb events (MALE) including acute limb ischemia, peripheral revascularization or amputation. The follow-up was conducted up to a maximum of April 2024.

The primary outcome was the diagnostic and therapeutic approach adopted in the year following CAC determination in asymptomatic T2D patients. We conducted an analysis by dividing patients into two equivalent groups, excluding patients with a CAC of zero (median date was March, 6, 2020) to better assess the evolution of our practices.

The secondary outcome was the long-term occurrence of cardiovascular events, including survival free of myocardial infarction (MI) or unplanned revascularization (i.e. occurring more than a year after the CAC score) and survival free of MACE and MALE. We also generated an overall survival probability.

### *Statistical analysis*

Data were described as numbers and percentages for categorical variables, mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables with a normal distribution, or median (interquartile range) for continuous variables without a normal distribution. Chi-squared tests were used for categorical variables and ANOVA tests for continuous variables. A ROC curve was used to evaluate the performance of the CAC score to discriminate the need for coronary angiography or revascularization. Kaplan-Meier survival analyses were performed and compared with the log-rank test. Cox proportional hazards regression analysis was used to calculate HRs with 95% CI, which were adjusted for age, sex, hypertension, duration of diabetes, HbA1c, diabetic microangiopathy, aspirin, statin, GLP1a and SGLT2i prescription. All analyses were performed with SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was considered as  $p < 0.05$ .

## **Results**

From January 1st, 2014 to July 1st, 2022, 494 patients with T2D free from any atherosclerotic cardiovascular disease or symptom had a CAC score. The study protocol is presented in Figure 1.

### *Baseline characteristics*

The baseline characteristics of the population are described in Table 1.

Patients with a higher CAC category were more likely to be male and significantly older ( $p < 0.001$ ). The prevalence of hypertension (HTN) increased with a higher CAC score. There was a trend towards increased prevalence of PAD with higher CAC score ( $p = 0.075$ ). Medial artery calcification (MAC) and an ABS score  $\geq 2$  were also significantly more prevalent with increasing CAC (respectively,  $p = 0.014$  and  $p < 0.001$ ).

The mean duration of diabetes was  $12.6 \pm 8$  years with a significant increase with CAC category ( $p < 0.001$ ). Mean glycated hemoglobin (HbA1c) was  $7.4 \pm 1.4\%$  and mean LDL-cholesterol was  $0.94 \pm 0.35$  g/l with no significant difference between groups.

Overall, the prevalence of microangiopathy, especially diabetic retinopathy, increased with CAC category ( $p = 0.002$  and  $p = 0.041$  respectively). No significant difference was demonstrated for diabetic nephropathy or neuropathy ( $p = 0.174$  and  $p = 0.303$ , respectively).

When looking at the baseline treatments prior to CAC assessment, we found no difference between CAC groups for the use of antidiabetic drugs, including cardioprotective antidiabetic agents such as Glucagon-like peptide-1 agonist (GLP1a) and Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i). However, the use of aspirin, statins, anticoagulants, or renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAAS blockers) increased with CAC categories (Table 1).

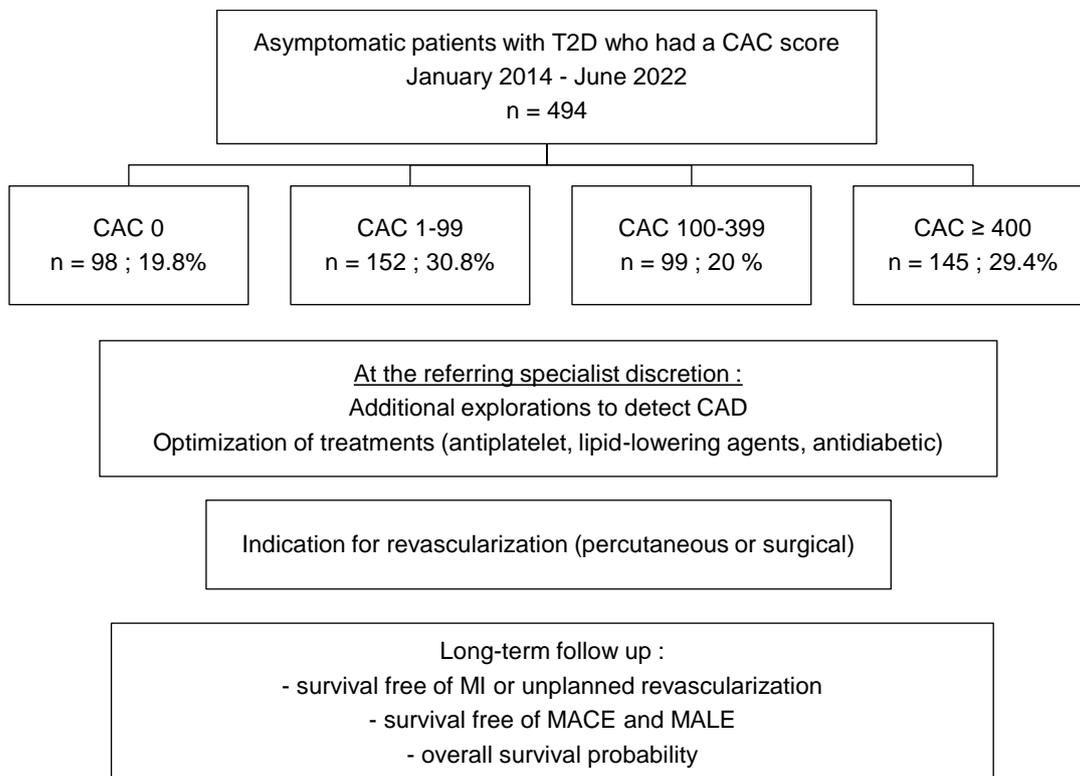


Fig.1: Study protocol

CAC: coronary artery calcium; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; MACE: major adverse cardiovascular events; MALE: major adverse lower limb events

Table 1: Baseline characteristics of the population.

	Whole cohort (n = 494)	CAC 0 (n = 98)	CAC 1-99 (n = 152)	CAC 100-399 (n = 99)	CAC ≥400 (n = 145)	p-value
<b>Demographics and clinical data</b>						
Age, years	62.9 ± 9.5	51.9 ± 12.9	61.9 ± 11.4	67.0 ± 8.7	65.4 ± 8	< 0.001
Male sex, n (%)	252 (51.0)	34 (34.7)	64 (42.1)	52 (52.5)	102 (70.3)	< 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	33.2 ± 7	33.9 ± 5.5	36.8 ± 9	34.3 ± 7.9	34.1 ± 7.3	0.080
<b>Risk factors</b>						
Familial history of CVD, n (%)	65 (13.2)	11 (11.2)	12 (8.0)	16 (16.2)	26 (18.1)	0.056
Dyslipidemia, n (%)	349 (71.1)	60 (61.9)	107 (70.4)	74 (74.7)	108 (75.5)	0.108
Hypertension, n (%)	358 (72.5)	57 (58.2)	104 (68.4)	73 (73.7)	124 (86.1)	< 0.001
Smoking status						0.478
Non-smokers, n (%)	217 (43.9)	49 (50.0)	67 (44.1)	39 (39.4)	62 (42.8)	
Current smokers, n (%)	68 (13.8)	16 (16.3)	24 (15.8)	15 (15.2)	13 (9.0)	
Previous smokers, n (%)	128 (25.9)	21 (21.4)	37 (24.3)	26 (26.3)	44 (30.3)	
Diabetes duration, years	12.6 ± 8	9.7 ± 7.3	9.6 ± 5.9	13.7 ± 7	17.4 ± 10.7	< 0.001
Diabetic retinopathy, n (%)	54 (20.6)	5 (9.1)	14 (18.4)	14 (23.7)	21 (29.2)	0.041
Diabetic nephropathy, n (%)	93 (38.1)	17 (33.3)	23 (32.9)	20 (35.7)	23 (49.3)	0.174
Diabetic neuropathy, n (%)	48 (20.9)	10 (21.3)	12 (17.6)	8 (15.4)	18 (28.6)	0.303
Microangiopathy, n (%)	156 (59.5)	24 (48.0)	43 (55.8)	29 (50.9)	60 (76.9)	0.002
Renal failure, n (%)	64 (17.0)	12 (16.0)	15 (13.5)	13 (16.7)	24 (21.2)	0.483
PAD, n (%)	20 (5.4)	1 (1.5)	4 (3.4)	4 (5.5)	11 (9.6)	0.075
MAC, n (%)	36 (14.3)	0 (0.0)	10 (13.5)	11 (20.4)	15 (19)	0.014
ABS score ≥ 2, n (%)	144 (37.2)	10 (14.1)	36 (29.8)	37 (46.8)	61 (52.6)	< 0.001
Left ventricular hypertrophy, n (%)	39 (16.6)	3 (10.0)	14 (21.5)	5 (9.1)	17 (20.0)	0.169
<b>Laboratory data</b>						
HbA1c, (%)	7.4 ± 1.4	7.2 ± 1.2	7.3 ± 1.2	7.4 ± 1.7	8.3 ± 1.4	0.189
Creatinin, µmol/L	89.1 ± 42	89.5 ± 64.1	80 ± 28	91.3 ± 32	83.9 ± 26	0.654
HDL-cholesterol, g/L	0.46 ± 0.15	0.49 ± 0.24	0.43 ± 0.11	0.40 ± 0.08	0.48 ± 0.13	0.284
LDL-cholesterol, g/L	0.94 ± 0.35	1.09 ± 0.34	0.92 ± 0.27	0.85 ± 0.33	0.77 ± 0.28	0.058
Triglycerides, g/L	1.84 ± 1.13	1.47 ± 0.76	1.67 ± 1.30	1.89 ± 0.68	1.54 ± 0.78	0.453
<b>Treatments</b>						
Statin, n (%)	293 (59.7)	43 (44.8)	88 (58.3)	65 (65.7)	97 (66.9)	0.004
Aspirin, n (%)	107 (21.8)	12 (12.5)	20 (13.2)	25 (25.3)	50 (34.5)	<0.001
Anticoagulant, n (%)	27 (5.5)	1 (1.0)	10 (6.6)	3 (3.0)	13 (9.0)	<0.001
RAAS blocker, n (%)	314 (64.1)	45 (46.9)	92 (60.9)	65 (66.3)	112 (77.2)	<0.001
Metformin, n (%)	388 (80.0)	73 (76.8)	118 (79.7)	80 (81.6)	117 (81.3)	0.825
GLP1a, n (%)	171 (35.3)	28 (29.5)	53 (35.8)	35 (35.7)	55 (38.2)	0.580
SGLT2i, n (%)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.7)	0.191
Insulin treatment, n (%)	169 (34.8)	37 (38.9)	48 (32.4)	27 (27.6)	57 (39.6)	0.187

Values are mean ± SD unless otherwise noted.

BMI: body mass index; CVD: chronic vascular disease; PAD: peripheral artery disease; MAC: medial artery calcification; ABS: atherosclerosis burden score; HbA1c: glycated hemoglobin; HDL – cholesterol: high-density lipoprotein; LDL-cholesterol: low-density lipoprotein; RAAS blocker: Renin-angiotensin-aldosterone system blocker; GLP1a: Glucagon-like peptide-1 agonist; SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor

Following the CAC assessment and according to all clinical data, the cardiologists were free to decide for further exams. Figure 2 summarizes the management of patients in terms of coronary artery disease screening following the CAC estimation.

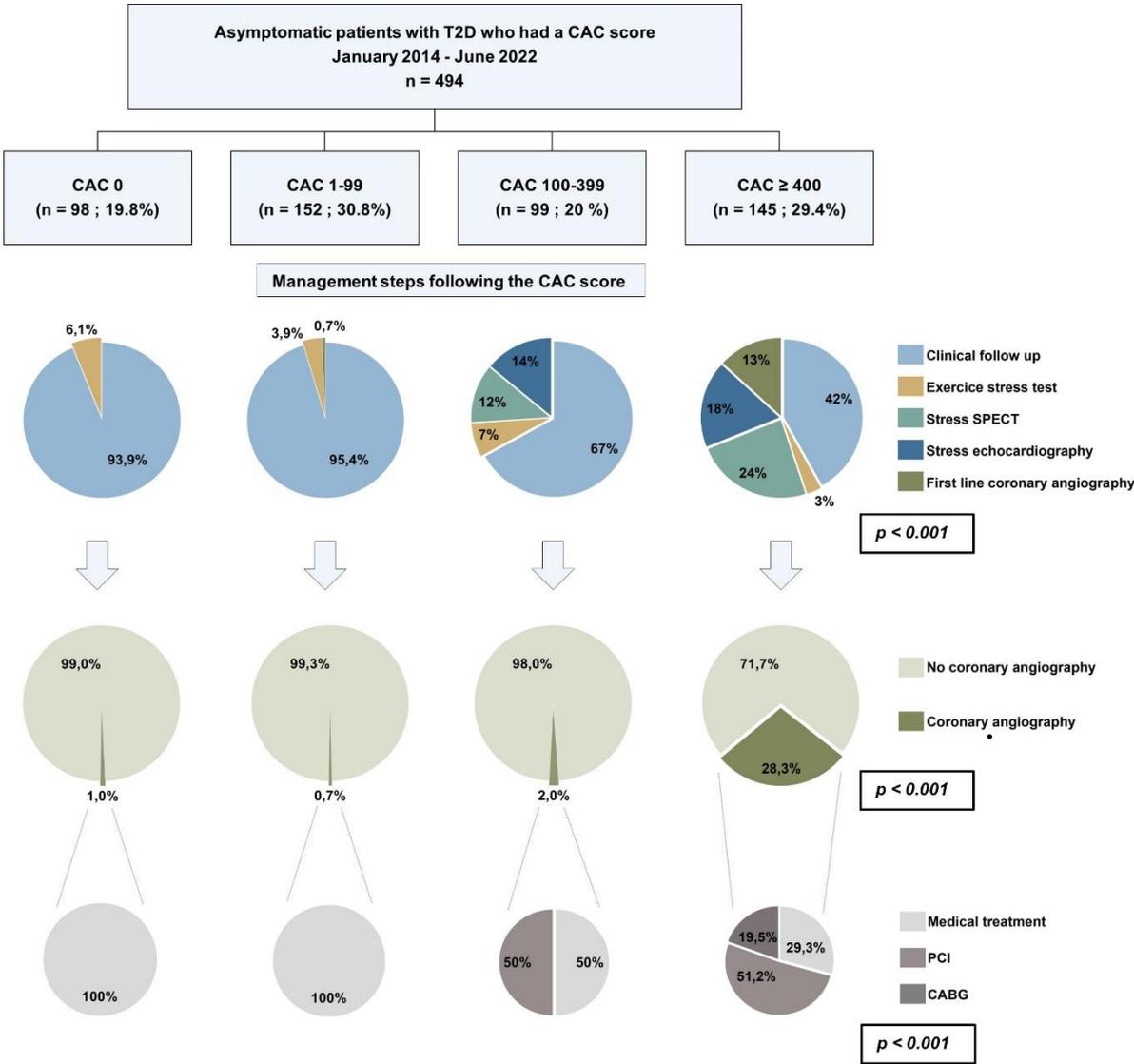


Fig.2: Coronary artery disease screening strategy after calcium scoring.

CAC: coronary artery calcium; Stress SPECT: Stress Single Photon Emission Computed Tomography; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting

The vast majority of patients with a CAC score < 100 had only a clinical follow-up (Figure 2). In the CAC 0 group, no first-line coronary angiography was performed. One first-line coronary angiography was performed in the CAC 1-99 group, as part of a pre-kidney transplant evaluation. In very high-risk patients (CAC ≥ 400), additional coronary imaging was performed in 58% of cases. Overall, 28.3% of patients underwent coronary angiography (13% immediately and 15.3% after a positive noninvasive ischemia test). More than two-thirds (70.7%) of these patients underwent revascularization (51.2% angioplasty or 19.5% bypass surgery), while the remaining 29.3% received medical therapy.

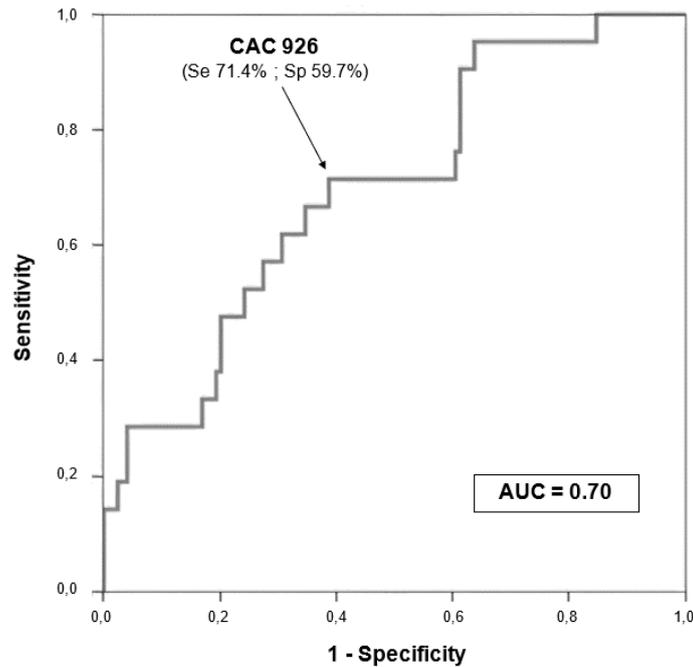


Fig.3: ROC curve: prediction of first-line coronary angiography by CAC score.

CAC: coronary artery calcium score; Se: sensitivity; Sp: specificity; AUC: area under the curve

A CAC threshold of 926 had the best performance for prediction of first-line coronary angiography with an area under the curve (AUC) of 0.70 (95% CI 0.58-0.82), sensitivity of 71.4% and specificity of 59.7% (Figure 3).

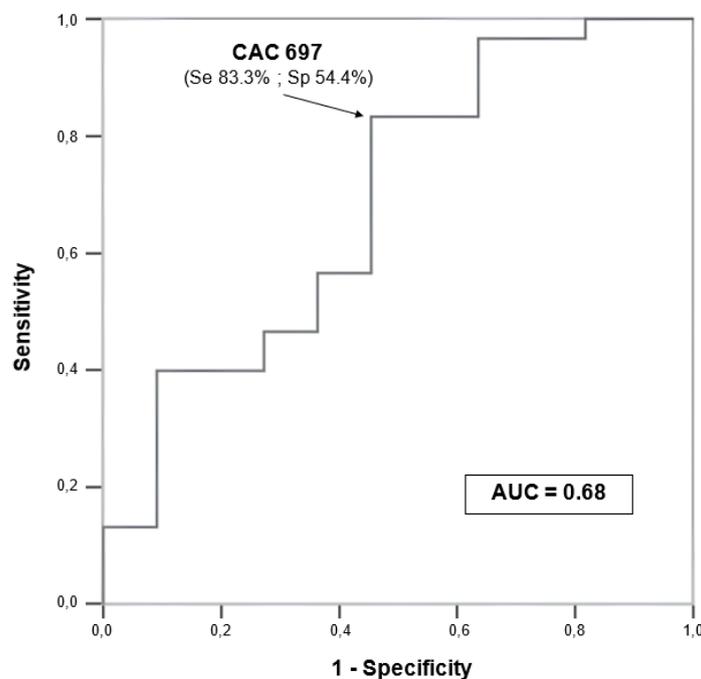


Fig.4: ROC curve: prediction of need for revascularization by CAC score.

CAC: coronary artery calcium; AUC: area under the curve

Following the coronary imaging tests, 6% of patients underwent revascularization. A CAC threshold of 697 (Figure 4) best identified lesions requiring revascularization at coronary angiography, with an AUC of 0.68 (95% CI 0.52-0.82), sensitivity of 83.3%, and specificity of 54.5%.

The consequences of CAC in terms of preventive treatment intensification are summarized in Figure 5.

Lipid-lowering treatment intensification was defined by the introduction of ezetimibe or an increase in statin dose. Although LDL cholesterol averaged 0.85 g/L in the CAC 100-399 group, 55.6% of patients in this category had no change in statin treatment. In the CAC  $\geq$  400 group, 44% of patients had either an initiation or an intensification in statin treatment but 13% of patients of this category, at very high CV risk, were not receiving statin therapy.

In contrast to patients with a CAC score of  $\geq$  100, a CAC score of zero did not lead to changes in aspirin or statin prescription (Figure 5). Antiplatelet therapy was rarely initiated in patients with a CAC  $<$ 100, while still one in four patients in the CAC  $\geq$  400 group were not receiving antiplatelet therapy (only 10% of these patients received anticoagulation therapy for atrial fibrillation).

CAC assessment did not result in significant changes in the prescription of GLP1a and SGLT2i across different CAC score groups (Figure 5). GLP-1a were more likely to be prescribed in patients with a CAC  $\geq$  100. SGLT2i have been available in France since April 2020 and their prescription remained low in our patient cohort.

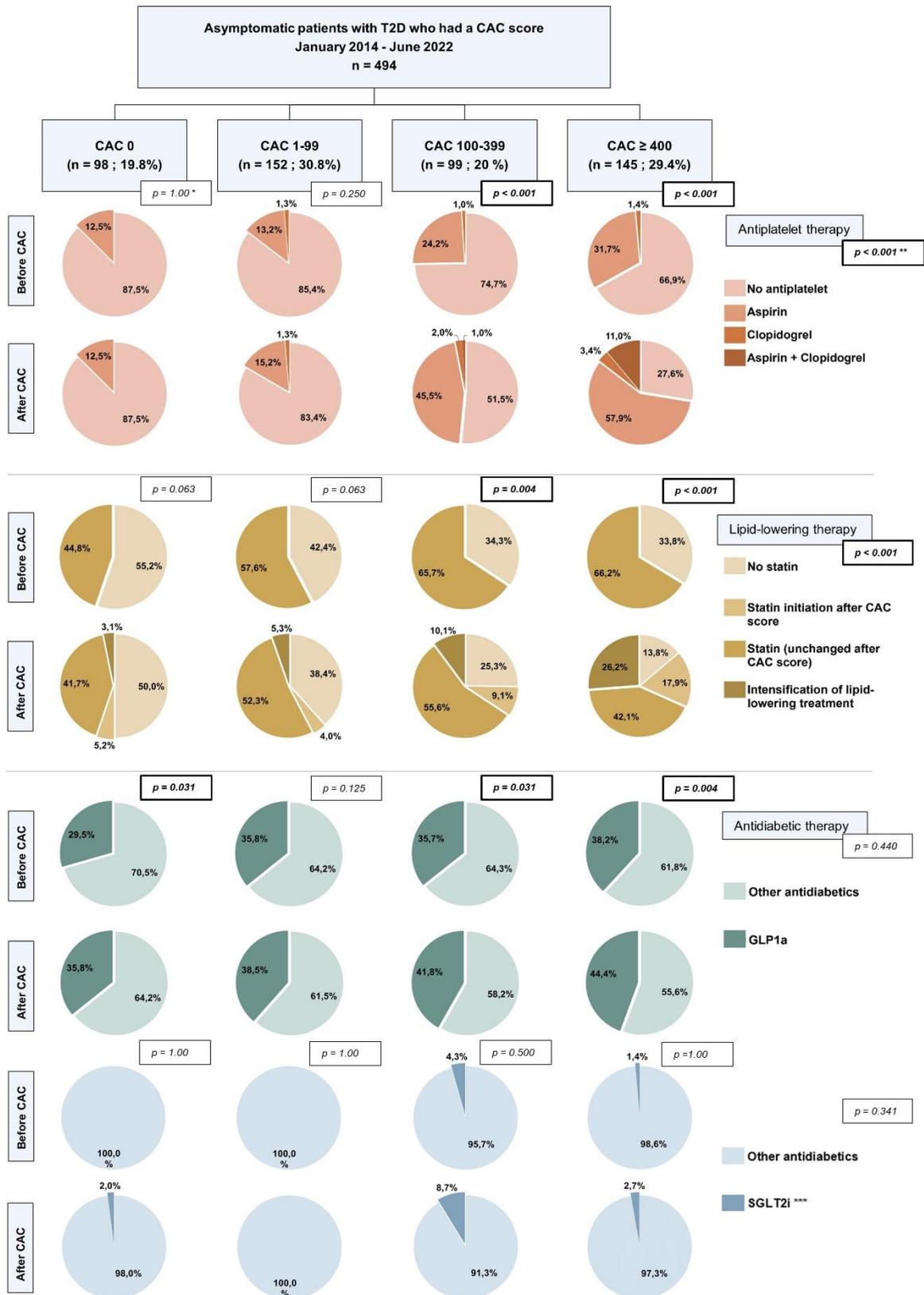


Fig.5: Coronary artery disease treatment strategy after calcium scoring.

\* Each p-value in each CAC category corresponds to the statistical analysis conducted between the pre- and post-CAC scoring periods.

\*\* Each p-value in each treatment category corresponds to the statistical analysis conducted across the 4 CAC groups.

\*\*\* This therapeutic class has been available since April 2020; the analysis was therefore carried out on 237 patients.

CAC: coronary artery calcium; GLP1a: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor

Figure 6 illustrates the difference in therapeutic approaches when coronary calcifications have been found, between the first period of CAC score assessment (198 patients, representing first half of the study population from April 17, 2014, to February 28, 2020) and the second half (198 patients from March 6, 2020, to June 30, 2022).

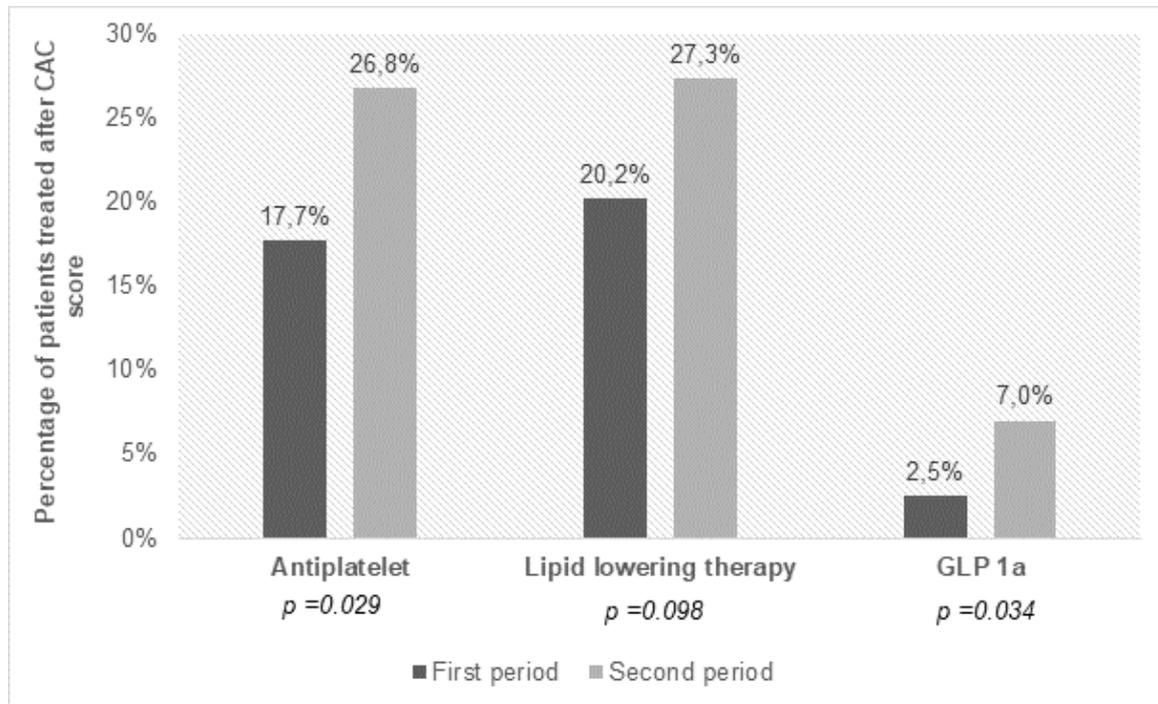


Fig.6: Therapeutic approaches between the two periods.

First period: from April 17, 2014, to February 28, 2020

Second period: from March 6, 2020, to June 30, 2022

CAC: coronary artery calcium; GLP1a: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

There was a significant difference in the implementation of antiplatelet and GLP1a between the two periods, with a trend towards significance observed for lipid-lowering therapy. Due to the late introduction of SGLT2i in France, we could not perform an analysis for this treatment.

### *Cardiovascular prognosis*

The mean follow-up duration was  $3.08 \pm 1.90$  years (ranging from 0 to 8.90 years). 7 patients (0.08%) were lost in follow-up (i.e. there was no further contact after their CAC score was obtained).

All-cause mortality rate was 3% in our cohort, with no deaths attributed to cardiovascular causes during the follow-up.

No significant difference in MI or revascularization-free survival was found among the 4 CAC groups (Figure 7A) ( $p = 0.079$ ). However, patients in the very high-risk group ( $CAC \geq 400$ ) showed a trend towards lower survival rates compared to those with  $CAC = 0$  (HR 3.02 [0.84–10.90],  $p = 0.091$ ).

Regarding survival free from MACE and/or MALE (Figure 7B), there was a significant difference between the 4 groups ( $p = 0.009$ ) as well as in overall survival probability (Figure 7C) ( $p = 0.017$ ). Survival free from composite events was notably lower with  $CAC \geq 400$  compared to  $CAC = 0$  (HR 3.43 [1.31–9.02];  $p = 0.012$ ), and all-cause mortality was significantly higher with  $CAC \geq 100$ .

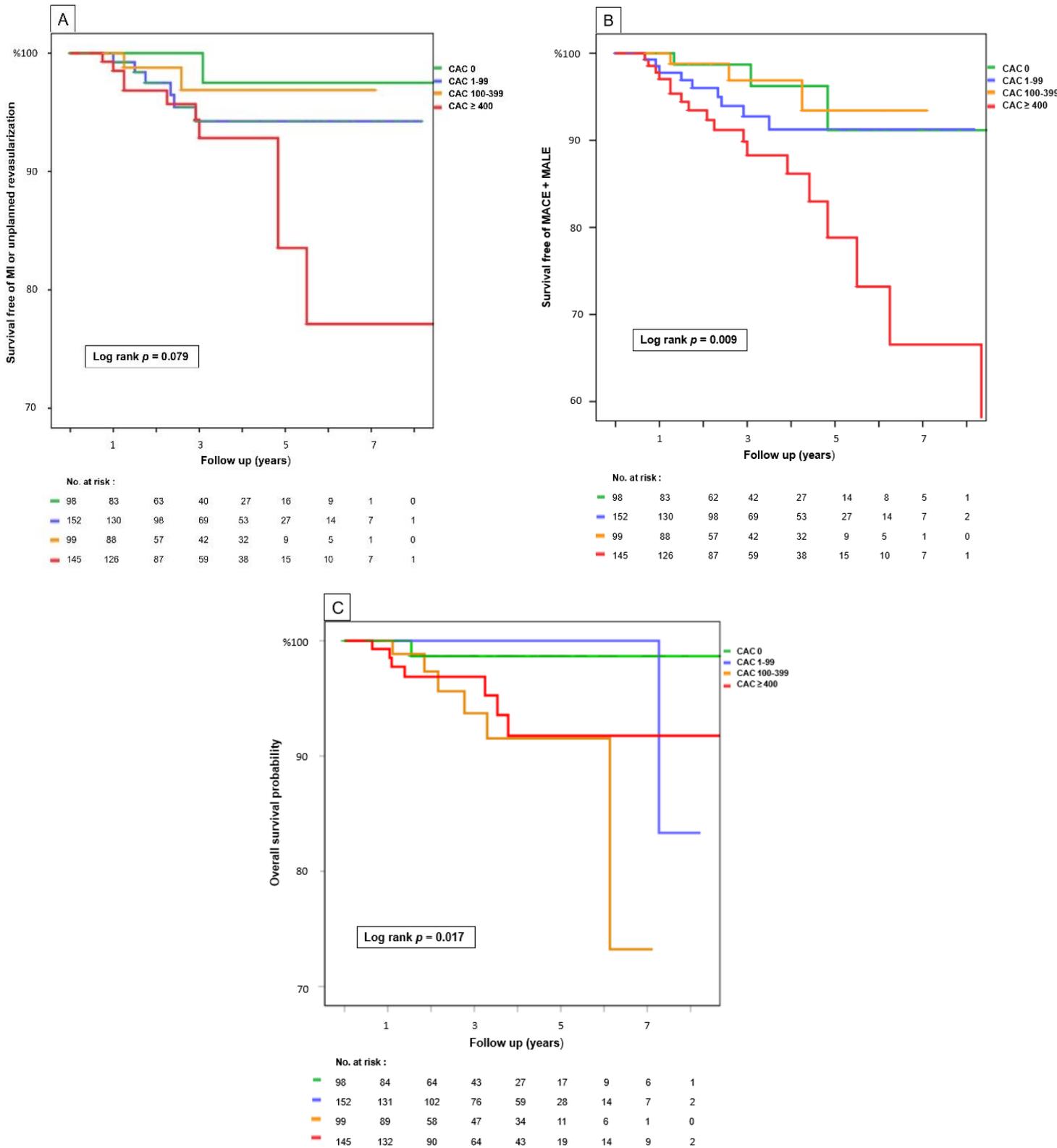


Fig.7: Secondary outcomes

(A): survival free of MI and unplanned revascularization according to CAC group

(B): survival free of MACE and MALE according to CAC group

(C): overall survival probability according to CAC group

CAC: coronary artery calcium; MI: myocardial infarction; MACE: major adverse cardiovascular events; MALE: major adverse lower-limb

In patients who did not benefit from revascularization, survival free from composite events was lower in the group that received cardioprotective bi-therapy (aspirin and statin) compared to those who only received one or neither of the two treatments after the CAC score ( $p = 0.022$ ) (Figure 8).

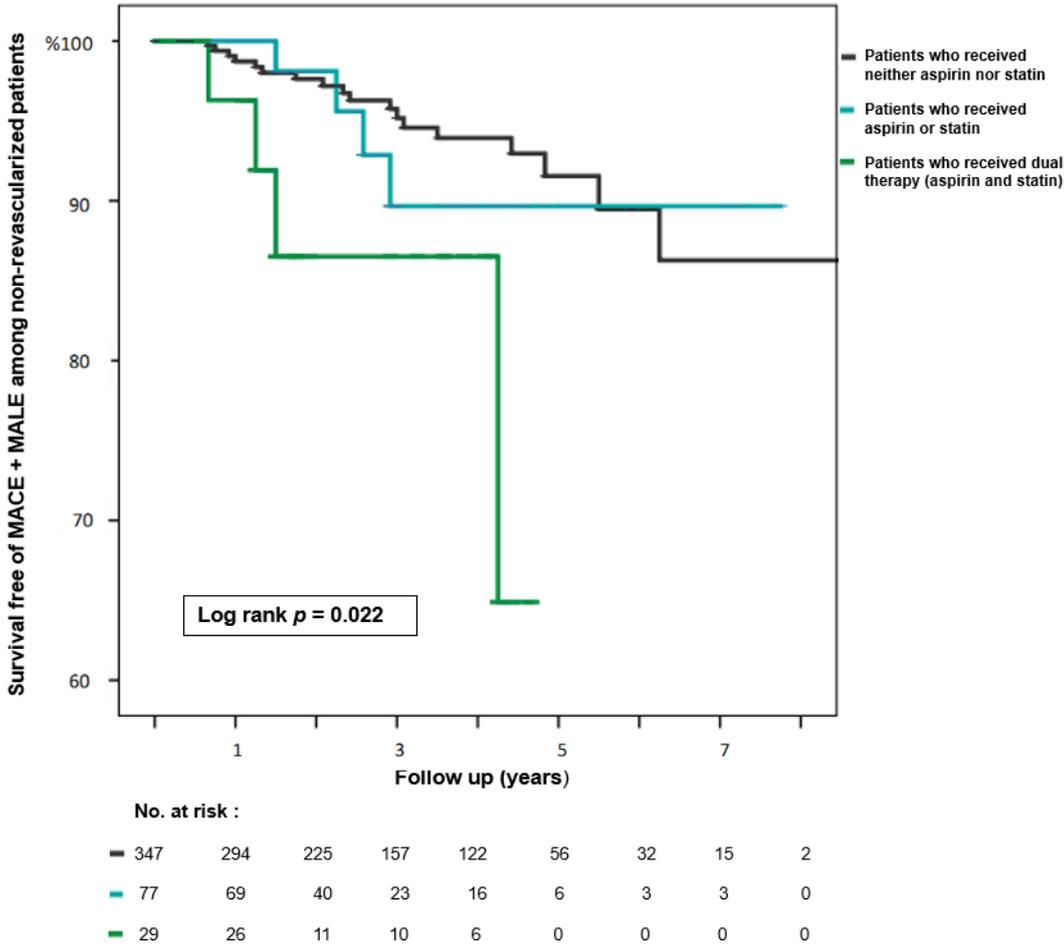


Fig.8: Survival free of MACE and MALE among non-revascularized patients according to cardioprotective therapy.

MACE: major adverse cardiovascular events; MALE: major adverse lower-limb events

In patients with a CAC score  $\geq 400$ , revascularization did not result in a significant improvement in survival free of MI and unplanned revascularization compared to those who were not revascularized ( $p = 0.644$ ) (Figure 9).

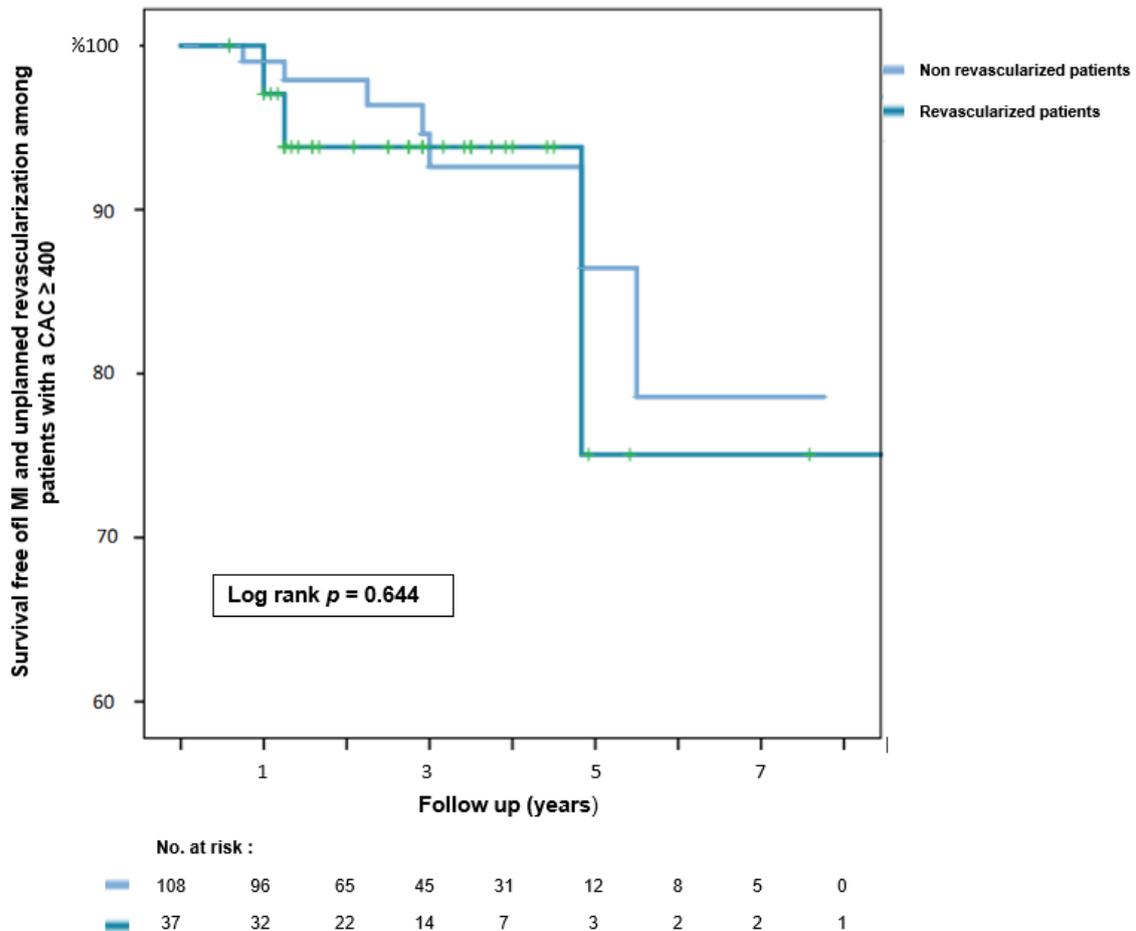


Fig. 9: Survival free of MI and unplanned revascularization among patients with a CAC score  $\geq 400$  according to revascularization status.

MI: myocardial infarction

## Discussion

Our study showed in a population of asymptomatic patients with T2D that : 1) CAC score increased with CV risk factors, duration of diabetes and diabetic retinopathy, 2) clinical follow-up was performed without any further investigation for CAC score  $< 100$  ; one third of patients with CAC  $\geq 400$  underwent coronary angiography, two thirds of whom had revascularization (51.2% angioplasty or 19.5% bypass surgery), 3) the treatment strategy was intensified if the CAC score was  $\geq 100$ , although a large proportion of patients did not receive intensification even in the CAC  $\geq 400$  group and 4) high CAC score, especially  $\geq 400$  was associated with a poorer coronary or peripheral prognosis.

Advanced age, male sex, hypertension and longer duration of diabetes were associated with CAC, in line with meta-analysis by Sow *et al.* examining the prevalence, determinants, and prognostic value of high CAC scores in patients with diabetes (11). Our results showed no statistically significant differences in mean HbA1c levels across different CAC score

categories, consistent with Sow et al. ( $p = 0.189$ ). However, HbA1c only covers the last three months and does not reflect long-term glycemic control. Compared to the literature, our study found that 80% of patients had coronary calcifications (versus 68.7% to 86% reported) and 30% had a CAC score of  $\geq 400$  (versus 7.0% to 37.8%) (11).

In addition, the prevalence of retinopathy was significantly higher in the CAC  $\geq 400$  group, with retinopathy being three times more common than in the CAC 0 group, consistent with previous studies (12). High-risk groups had more MAC and ABS scores  $\geq 2$ , explained by the close association of coronary calcifications with extra-coronary plaques (13). There was a trend toward the association between PAD and the CAC category.

In our study, a CAC score  $< 100$  prompted minimal additional investigations, mainly stress tests (5%). One patient in the CAC 0 group underwent coronary angiography following a doubtful stress test, which revealed no coronary lesions. Another patient with a CAC score of 55 underwent first-line coronary angiography as part of a pre-kidney transplant evaluation. This imaging, conducted within a year of the CAC scoring, revealed lesions in the left anterior descending (LAD) and the posterior interventricular artery, requiring only medical treatment. The indication of CAC score in this patient was actually not relevant because of his end-stage renal failure and very high CV risk.

A retrospective study by Wu et al. (14), involving 839 patients (4.3% diabetic), used CAC scoring to stratify coronary risk into three groups: 0, 1-99, and  $\geq 100$ . Additional explorations were significantly higher with a CAC  $\geq 100$  (27% vs. 3.5% for CAC 0 and 5.5% for CAC 1-99). In our study, 48% of patients with a CAC  $\geq 100$  underwent additional explorations (mainly stress imaging), and 8% had first-line coronary angiography (vs. 1.1% in Wu's study). This high proportion of investigations in our cohort is probably related to an exclusive diabetic population recruitment.

However, screening for asymptomatic CAD remains a topic of significant debate, particularly in light of the negative results from several randomized controlled trials (15). For instance, the DIAD study (16), conducted exclusively in a population with T2D, demonstrated that myocardial perfusion imaging did not significantly reduce cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction over a period of 4.8 years.

A CAC threshold of 926 predicted first-line coronary angiography with an AUC of 0.70. To our knowledge, this is the first time a threshold is presented for requesting directly a coronary angiography after a high CAC score. Our result fits with a rule of thumb in many cardiologists requesting a coronary angiography for a CAC  $> 1000$ , as the odds for finding severe and proximal lesions would be high. Yokota et al. (17) studied how CAC score influence decisions regarding referral for coronary angiography following a normal myocardial perfusion SPECT.

They found that a high CAC score, even with a normal SPECT result, often led to more frequent referrals for coronary angiography. The study suggests that the CAC score plays a significant role in clinical decision-making.

In our study, a CAC score threshold of 697 showed a trend toward identifying lesions requiring revascularization on coronary angiography. Thus, the indication for first-line coronary angiography based on a CAC score > 700 may be questionable. Notably, 37.5% of patients with triple-vessel disease requiring CABG had a CAC score of around 700. These results are in line with the multinational CONFIRM registry, that showed that a CAC score > 300 was equivalent to the presence of CAD, which may necessitate more aggressive prevention strategies, such as revascularization (18).

However, the revascularization of asymptomatic coronary stenosis remains controversial, especially following the negative results of the ISCHEMIA trial (19). This study, which included 41% diabetic patients, found that routine invasive therapy did not reduce MACE or all-cause mortality compared to optimal medical therapy in patients with moderate to severe ischemia on non-invasive stress testing (excluding left main stenosis > 50%). Similarly, the BARI 2D trial (20) concluded that intensive medical therapy was generally as effective as early revascularization for patients with T2D and stable CAD, except for cases involving left main coronary artery lesions, proximal LAD lesions, and triple vessel disease. Our study finds no improvement in survival or cardiovascular outcomes for patients with a CAC score  $\geq$  400, whether they underwent revascularization or not. These results are consistent but should be interpreted with caution because our study is observational, not all of our patients underwent coronary angiography and 45% of those who underwent revascularization had lesions on the left main coronary artery, proximal LAD, or triple-vessels disease (requiring revascularization with a benefit on all-cause mortality (21)).

Regarding treatment optimization and especially aspirin use, our approach is consistent with the literature and international consensus guidelines (8,22). *Cainzos-Achirica and al.* (23) found that aspirin may be beneficial in asymptomatic patients below 70 years who are not at high risk of bleeding and have a CAC score  $\geq$  100. This aligns with our approach to introducing aspirin for a CAC  $\geq$  100 ( $p < 0.001$ ). No aspirin was introduced if the CAC score was 0. One patient in the CAC 1-99 group started taking aspirin after being hospitalized for femoral angioplasty.

The ASCEND randomized study (24) showed a 12% reduction in MACE but a 29% increase in major bleedings (mostly intestinal without a difference in fatal hemorrhages) in patients with diabetes treated with aspirin in primary prevention. The CAC score may help to guide aspirin

prescription in patients in primary prevention by selecting those at higher ischemic risk and hence with a better risk/benefit ratio.

In 2022, the ACC/AHA updated guidelines to include the CAC score for determining more aggressive LDLc lowering strategies (25). *Mitchell and al.* (26) demonstrated the benefits of statins on MACE for CAC score  $\geq 100$ . Although there was a trend towards benefit for CAC scores  $< 100$ , it was not statistically significant. These findings are supported by the CONFIRM registry, a multicenter study that demonstrates how statins stabilize atherosclerotic plaques and reduce major cardiovascular events in patients with a CAC score  $\geq 100$  (27). In our study, intermediate or high CAC scores prompted the initiation of statin more often than CAC scores  $< 100$ , consistent with *Wu and al.* (14).

Surprisingly, 13.8% of patients with a CAC score  $\geq 400$  did not receive any statin treatment. Most of these patients were not followed up in cardiology consultations after receiving their CAC score results (60%). Some were reluctant to treatment initiation (5%) or were intolerant (10%) (already being treated with Fibrate or Ezetimibe), and the remaining patients had achieved their LDL target without treatment (as advised by the referring cardiologist) (25%).

GLP1a and SGLT2i have demonstrated cardiovascular benefits in numerous studies (28,29) and are recommended for diabetic patients at high or very high cardiovascular risk, independent of glycemic control (22,30). Only one study has explored the relationship between CAC and GLP1a in primary prevention (31). Using CAC scoring, this study identifies patients who would benefit most from GLP-1a for better cardiovascular outcomes, given the high costs of this treatment and growing diabetic population. It recommends considering this therapeutic class for patients with a CAC score  $\geq 100$  due to their elevated cardiovascular risk. Their results are consistent with our findings ( $p = 0.031$  for CAC score 100-399 and  $p = 0.004$  for CAC score  $\geq 400$ ). Larger studies are necessary to evaluate the long-term benefits of these cardioprotective anti-diabetic agents in patients with high CAC score but without cardiovascular disease history. The relative recent market availability of SGLT2i in our country probably explains the very few proportion of patients treated with this class of drug.

Regarding all-cause death, we found a significantly higher risk of death for CAC scores of  $\geq 100$ , consistent with the literature (0.8% for CAC score  $< 100$  vs 5.6%) ( $p = 0.017$ ) (32).

Patients with a CAC score of  $\geq 400$  demonstrated a significantly worse long-term prognosis compared to those with a CAC score of 0, particularly evident for the composite MACE and/or MALE ( $p = 0.012$ ). These findings align with current literature (33) highlighting the predictive value of higher CAC scores in adverse cardiovascular outcomes.

It is crucial to acknowledge that during follow-up, one patient in the CAC 0 group required unplanned revascularization, another suffered from a stroke, and a third underwent

amputation. The cumulative 5-year cardiovascular event rate was 8.8% despite the absence of detectable coronary calcification. This observation underscores that a CAC 0 is not entirely protective and can be misleading if used inappropriately. Notably, the three patients from the CAC 0 group who experienced cardiovascular events had CKD and/or multiple microvascular complications of diabetes, or evidence of myocardial necrosis on myocardial scintigraphy, categorizing them as very high cardiovascular risk individuals (according to the SCORE2-Diabetes (34)). Non-calcified plaques were likely present in the coronary arteries, challenging the reliability of the CAC score.

These findings underscore the need for a comprehensive cardiovascular risk assessment that goes beyond CAC score. This test should primarily serve to adjust cardiovascular risk assessment within an intermediate-risk population.

In our study, we analyzed MACE and MALE-free survival in non-revascularized patients based on the cardioprotective therapies used after CAC score assessment. Event-free survival was significantly lower in the group receiving both aspirin and statin compared with the 2 other groups (aspirin or statin and neither) ( $p = 0.022$ ). Even with optimized medical treatment, the population receiving dual therapy remained at higher risk than the other group. We can hypothesize that dual therapy was initiated because of a more severe profile, highlighting the high residual risk in this T2D population. Improving the cardioprotective therapy, especially prescribing more GLP1a or SGLT2i, is needed to reduce cardiovascular risk.

### *Study limitations*

Our study had several limitations due to its observational, retrospective design in a single center. Diabetic nephropathy assessment was based solely on an eGFR  $< 60$  mL/min, and albuminuria status was unknown due to a lack of data in the records.

We assessed cardiovascular risk solely based on CAC score values, without considering age as recommended by the SFC and SFD (7).

No analysis of potential gastrointestinal bleeding following aspirin introduction was conducted, although no fatal hemorrhages were reported. Cardiovascular risk stratification with SCORE2-Diabetes (recently recommended by the ESC (22)) was considered but not carried out due to a lack of data and the required age threshold for this score.

The relatively limited follow-up did not allow conclusions to be drawn about the very long-term prognostic value of CAC and the diagnostic and therapeutic strategies to be derived from it.

## **Conclusion**

CAC is established as a robust marker of cardiovascular risk, that could improve risk stratification in asymptomatic patients with T2D. The CAC score should be integrated into an algorithm to better modulate cardiovascular risk, in the intermediate risk population. This integration would help rationalize and prioritize additional testing and preventive therapies, targeting the highest-risk populations who are most likely to benefit.

Our findings indicate that patients with a CAC score  $\geq 400$  have a significantly worse cardiovascular prognosis, especially when compared to those with a CAC score of 0. Therefore, intensifying preventive strategies seems particularly appropriate for patients with a CAC score  $\geq 100$ .

## Références bibliographiques “Article”

---

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 26 juin 2010;375(9733):2215-22.
2. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. août 2004;27(8):1954-61.
3. Valensi P, Cosson E. It is not yet the time to stop screening diabetic patients for silent myocardial ischaemia. *Diabetes & Metabolism*. 1 avr 2010;36(2):91-6.
4. Saraste A, Knuuti J, Bax J. Screening for Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. déc 2023;25(12):1865-71.
5. Bertoni AG, Kramer H, Watson K, Post WS. Diabetes: Insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Glob Heart*. sept 2016;11(3):337-42.
6. Soroosh GP, Tasdighi E, Adhikari R, Blaha MJ. Coronary artery calcium in 2023: Guidelines for LDL-C goals, non-statin therapies, and aspirin use. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;84:2-6.
7. 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. *Diabetes Metab*. mars 2021;47(2):101185.
8. 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: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 7 janv 2020;41(2):255-323.
9. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 24 juill 2018;72(4):434-47.
10. 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):634-42.
11. 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.
12. 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*. mai 2008;31(5):952-7.

13. Koulouri A, Darioli R, Dine Qanadli S, Katz E, Eeckhout E, Mazzolai L, et al. The atherosclerosis burden score. *Vasa*. juill 2021;50(4):280-5.
14. 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*. 2022;16(4):303-8.
15. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 10 mai 2016;16:90.
16. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. août 2004;27(8):1954-61.
17. 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*. avr 2019;26(2):602-12.
18. Budoff MJ, Kinnering A, Gransar H, Achenbach S, Al-Mallah M, Bax JJ, et al. When Does a Calcium Score Equate to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. sept 2023;16(9):1181-9.
19. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al ; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1395-1407.
20. Rutter MK, Nesto RW. The BARI 2D study: a randomised trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. janv 2010;7(1):69-72.
21. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DH, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol*. 1981 Oct;48(4):765-77.
22. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2024 Feb 16;45(7):518.
23. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Rifai MA, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 12 mai 2020;141(19):1541-53.
24. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 18 oct 2018;379(16):1529-39.

25. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 4 oct 2022;80(14):1366-418.
26. 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.
27. 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.
28. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2021;9(10):653-62.
29. 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. *Lancet*. 5 janv 2019;393(10166):31-9.
30. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
31. 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: Cardiovascular Imaging*. 1 juill 2021;14(7):1470-2.
32. Masrouji S, Shapiro MD, Khalili D, Hadaegh F. Impact of coronary artery calcium on mortality and cardiovascular events in metabolic syndrome and diabetes among younger adults. *European Journal of Preventive Cardiology*. 1 avr 2024;31(6):744-53.
33. 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.
34. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556.

## Références bibliographiques « Introduction »

---

1. Fédération internationale du diabète [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Faits et chiffres. Disponible sur: <https://idf.org/fr/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
2. 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 des Maladies Métaboliques*. 1 nov 2022;16(7):642-51.
3. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 23 avr 2020;25(8):1987.
4. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 9 janv 2023;13:1077669.
5. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. sept 1999;22(9):1396-400.
6. 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*. mai 2008;31(5):952-7.
7. Complications du diabète | Vaincre le Diabète [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrelediabete.fr/complications>
8. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659.
9. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):110-8.
10. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 13 juin 2019;5(1):42.
11. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):639-53.
12. Aboyans V, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Blumenthal RS, Macura K, et al. Lower extremity peripheral artery disease in the absence of traditional risk factors. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. janv 2011;214(1):169-73.
13. Salle L, Magne J, Kenne Malaha A, Chastaingt L, Galinat S, Drutel A, et al. Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes. *Vasc Med*. déc 2023;28(6):538-46.
14. Koulouri A, Darioli R, Dine Qanadli S, Katz E, Eeckhout E, Mazzolai L, et al. The atherosclerosis burden score. *Vasa*. juill 2021;50(4):280-5.
15. Malaha AK, Magne J, Jarlan L, Mansour K, Ait-Ouatet M, Galinat S, et al. Vascular ultrasound for cardiovascular risk stratification in asymptomatic patients with type-2 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 1 août 2021;15(4):726-32.

16. 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.
17. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 22 déc 2020;142(25):e506-32.
18. Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcardiologie.fr/page/chapitre-2-item-222-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-et-prevention>
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):111-88.
20. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 16 août 2014;384(9943):626-35.
21. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 23 nov 2022;387(21):1923-34.
22. Nicholls SJ, Fujino M. HDL cholesterol and cardiovascular risk: teasing the answer from the complexity. *European Journal of Preventive Cardiology*. 1 juin 2023;30(8):644-5.
23. Inserm [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Hypertension artérielle (HTA) - Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>
24. 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*. 19 août 2006;368(9536):647-58.
25. Joussein-Remacle S, Delarche N, Bader H, Lasserre R, Estrade G. [Risk factors in a young population with acute myocardial infarction: one year prospective study]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. août 2006;55(4):204-9.
26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 1 avr 2001;24(4):683-9.
27. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 29 mai 2023;44(28):2544-56.
28. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 1 mai 2020;113(5):350-8.
29. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 8 oct 2003;290(14):1906-14.
30. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2022;42(6):e168-85.

31. 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*. 15 mars 1990;15(4):827-32.
32. Yusuf Salim, Rangarajan Sumathy, Teo Koon, Islam Shofiqul, Li Wei, Liu Lisheng, et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(9):818-27.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu 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. *Lancet*. 11 sept 2004;364(9438):937-52.
34. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
35. 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.
36. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. janv 2019;62(1):3-16.
37. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 26 juin 2010;375(9733):2215-22.
38. 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.
39. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 18 avr 2006;47(8 Suppl):C7-12.
40. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 6 mars 2020;21(5):1835.
41. Bierhansl L, Conradi LC, Treps L, Dewerschin M, Carmeliet P. Central Role of Metabolism in Endothelial Cell Function and Vascular Disease. *Physiology (Bethesda)*. mars 2017;32(2):126-40.
42. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 25 déc 2018;72(25):3320-31.
43. Crossman D, Rothman A. The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study trial—the starting gun has fired. *J Thorac Dis*. déc 2017;9(12):4922-5.
44. Jamgotchian L, Devel L, Thai R, Poupel L, Huby T, Gautier E, et al. Targeted delivery of LXR-agonists to atherosclerotic lesions mediated by polydiacetylene micelles. *Nanoscale*. 30 nov 2023;15(46):18864-70.
45. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Lee H, McNulty I, et al. Comparison of Nonculprit Coronary Plaque Characteristics Between Patients With and Without Diabetes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. nov 2012;5(11):1150-8.

46. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the Identification of Vulnerable Plaque in Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 1 févr 2015;8(2):198-209.
47. Avogaro A, Fadini GP. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. oct 2015;5(5):343-52.
48. Thomas IC, Forbang NI, Criqui MH. The evolving view of coronary artery calcium and cardiovascular disease risk. *Clin Cardiol*. 22 janv 2018;41(1):144-50.
49. 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? *American Heart Journal*. 1 déc 1997;134(6):1037-43.
50. 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. *Diabetes Metab*. mars 2021;47(2):101185.
51. Zbinden R, Zbinden S, Billinger M, Windecker S, Meier B, Seiler C. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. *Heart*. oct 2005;91(10):1289-93.
52. Scirica BM. Prevalence, Incidence, and Implications of Silent Myocardial Infarctions in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*. 5 mars 2013;127(9):965-7.
53. Meiltz A, Ciaroni S. L'ischémie myocardique silencieuse: un silence assourdissant. *Rev Med Suisse*. 2 mars 2005;009:613-6.
54. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*. mai 2019;44(3):210-7.
55. 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.
56. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 sept 2021;42(34):3227-337.
57. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/39/4043/7238227?login=false>
58. 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.
59. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care*. août 2020;43(8):1673-8.

60. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* oct 2020;26(10):1196-224.
61. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 24 juill 2018;72(4):434-47.
62. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol.* 1 nov 2002;156(9):871-81.
63. 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.* avr 2015;16(4):358-63.
64. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* janv 1998;31(1):126-33.
65. 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.
66. van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, Al Hussein Alawamli O, et al. Association of High-Density Calcified 1K Plaque With Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 1 mars 2020;5(3):282-90.
67. Lloyd-Jones DM, Lewis CE, Schreiner PJ, Shikany JM, Sidney S, Reis JP. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 20 juill 2021;78(3):260-77.
68. Detrano Robert, Guerci Alan D., Carr J. Jeffrey, Bild Diane E., Burke Gregory, Folsom Aaron R., et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(13):1336-45.
69. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, et al. Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease? *Cureus.* 13(12):e20149.
70. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, et al. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. Am Heart J.* août 2002;144(2):212-8.
71. Hofman A, Brusselle GGO, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* août 2015;30(8):661-708.
72. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, Ghemigian K, Baltrusaitis K, Massaro JM, et al. Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results From the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* oct 2017;10(10):e006592.

73. Valenti V, Hartaigh BÓ, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, et al. Absence of Coronary Artery Calcium Identifies Asymptomatic Diabetic Individuals at Low Near-Term But Not Long-Term Risk of Mortality: A 15-Year Follow-Up Study of 9715 Patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. févr 2016;9(2):e003528.
74. 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.
75. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2021;14(5):990-1002.
76. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: Findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis*. avr 2022;347:70-6.
77. Bavishi C, Argulian E, Chatterjee S, Rozanski A. CACS and the Frequency of Stress-Induced Myocardial Ischemia During MPI: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2016;9(5):580-9.
78. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 12 avr 2011;57(15):1622-32.
79. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 10 mai 2016;16:90.
80. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. août 2004;27(8):1954-61.
81. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 26 janv 2011;12:23.
82. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*. juill 2015;26(6):407-13.
83. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):145-54.
84. Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2. 2022;
85. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 15 mai 2021;397(10287):1830-41.

86. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 15 oct 2020;383(16):1535-43.
87. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 21 juin 2018;378(25):e34.
88. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 24 nov 2010;304(20):2253-62.
89. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
90. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 18 oct 2018;379(16):1529-39.
91. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Rifai MA, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 12 mai 2020;141(19):1541-53.
92. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. janv 2013;93(1):137-88.
93. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. févr 2016;33(2):224-30.
94. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*. 14 mai 2018;39(19):1672-1686f.
95. Collaboration CTT (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 13 nov 2010;376(9753):1670-81.
96. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 4 oct 2022;80(14):1366-418.
97. 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.
98. 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.

99. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
100. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
101. Bailey CJ, Grant PJ. The UK Prospective Diabetes study. *The Lancet*. 12 déc 1998;352(9144):1932.
102. BioLINCC: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/studies/accord/>
103. Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. mars 2021;9(1):e002032.
104. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2021;9(10):653-62.
105. 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: Cardiovascular Imaging*. 1 juill 2021;14(7):1470-2.
106. 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. *Lancet*. 5 janv 2019;393(10166):31-9.
107. Rutter MK, Nesto RW. The BARI 2D study: a randomised trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. janv 2010;7(1):69-72.

## 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.

## Rôle du score calcique coronaire dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge du patient diabétique de type 2 asymptomatique.

---

**Contexte:** Le score calcique coronaire (CAC) est une mesure de la charge athérosclérotique coronaire et permet une restratification du risque cardiovasculaire.

**Méthodes:** De janvier 2014 à juin 2022, les patients diabétiques de type 2 (DT2) asymptomatiques ayant bénéficié d'un CAC au CHU de Limoges ont été inclus et catégorisés en 4 sous-groupes de CAC: 0, 1-99, 100-399 et  $\geq 400$ . Nous avons analysé la stratégie de dépistage, les traitements préventifs (traitement antiagrégant, traitement hypolipidémiant, agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (aGLP-1) et inhibiteur du SGLT2 (iSGLT2)) ainsi que la survenue des événements cardiovasculaires (major adverse cardiovascular event-MACE; major adverse lower limb event-MALE), la mortalité totale et cardiovasculaire en fonction du CAC.

**Résultats:** Un total de 494 patients a été inclus et subdivisé comme suit : CAC = 0 (N=98, 19.8%); CAC 1-99 (N=152, 30.8%); CAC 100-399 (N=99, 20%); CAC  $\geq 400$  (N=145, 29.4%). Les patients avec un CAC plus élevé étaient des hommes plus âgés, avec plus de complications microvasculaires et une plus longue durée de diabète. Les patients avec un CAC  $\geq 100$  ont plus souvent bénéficié d'examen complémentaires. Lorsque le CAC était  $\geq 100$ , les prescriptions d'aspirine et de traitements hypolipidémiants ont significativement augmenté, sans différence significative pour les aGLP-1 et iSGLT2. Les patients du groupe CAC  $\geq 400$  présentent une survie sans événement cardiovasculaire plus faible que ceux du groupe CAC 0, avec une mortalité toute cause également plus élevée.

**Conclusion:** Le CAC représente un outil intéressant pour moduler le risque cardiovasculaire chez les patients DT2 asymptomatiques. Ceux dont le CAC est  $\geq 400$  présentent un pronostic global et cardio-vasculaire défavorable, et méritent des investigations plus poussées et des stratégies de préventions renforcées.

---

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

## Impact of the coronary artery calcium score on the risk stratification and the management of asymptomatic patients with Type 2 diabetes.

---

**Background:** Coronary artery calcium (CAC) scoring provides a measure of coronary atherosclerotic burden and helps to refine cardiovascular risk.

**Methods:** From January 2014 to June 2022, asymptomatic patients with type 2 diabetes (T2D) who had CAC scoring at the Limoges university hospital center were included and categorized into four CAC subgroups: 0, 1-99, 100-399, and  $\geq 400$ . We analyzed screening strategies and preventive treatments (antiplatelet therapy, lipid-lowering therapy, glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA), and SGLT2 inhibitors (SGLT2i)). Cardiovascular outcomes (major adverse cardiovascular event-MACE; major adverse lower limb event-MALE), cardiovascular and all-cause mortality were assessed according to CAC score.

**Results:** A total of 494 patients were included, subdivided as follows: CAC = 0 (N=98, 19.8%); CAC 1-99 (N=152, 30.8%); CAC 100-399 (N=99, 20%); CAC  $\geq 400$  (N=145, 29.4%). Patients with higher CAC scores were older men with more microvascular complications and longer duration of diabetes. Patients with CAC  $\geq 100$  were more likely to undergo additional screening testing. In patients with CAC  $\geq 100$ , there was a significant increase in aspirin and lipid-lowering therapy prescriptions, but no significant increase of GLP-1RA or SGLT2i prescriptions. Patients with CAC  $\geq 400$  had lower MACE and MALE-free survival compared with those with CAC 0, along with higher all-cause mortality.

**Conclusion:** CAC scoring is an interesting tool for modulating cardiovascular risk in asymptomatic patients with T2D. Those with CAC  $\geq 400$  are at higher risk and may benefit from more intensive preventive strategies and further investigation.

**Keywords:** CAC score, stratification, cardiovascular risk, preventive strategies

