

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 13 septembre 2019
par **Mme Céline OLIVIER**

Évaluation de la mise en place du dosage systématique de la troponine cardiaque T hypersensible dans le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Luc-Philippe CHRISTIAENS

Membres du jury : Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

Madame le Docteur Florence TORREMOCHA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOUARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

AU PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Luc-Philippe CHRISTIAENS

Monsieur le Professeur, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

Monsieur le Professeur, je vous remercie pour votre encadrement, votre formation de qualité, et de nous transmettre votre passion pour l'Endocrinologie. Soyez certain de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance pour votre enseignement et votre soutien bienveillant tout au long de mon internat.

Madame le Docteur Florence TORREMOCHA

Madame le Docteur, vous êtes un exemple de rigueur et de dévouement dans votre travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance, mais également pour le perfectionnisme, la curiosité et la méthodologie que vous vous êtes tenue à m'enseigner tout au long de mon internat. Veuillez recevoir ma sincère gratitude.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Vos connaissances dans l'élaboration de cette étude ont été essentielles pour la rédaction de cette thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A notre chef de service,

Je remercie sincèrement le Dr Xavier FIGUEL pour tes connaissances que tu as pu me faire partager, et également pour toute l'attention et la disponibilité que tu m'as accordées durant ces années d'internat. Je te remercie d'avoir pu encadrer mon travail de mémoire.

Au Professeur HADJADJ,

Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant mon internat.

Aux médecins du service,

Je remercie le Dr Aurélie MIOT, et le Dr Mathilde FRATY pour le partage de votre savoir et pour vos encouragements.

A nos chefs de clinique,

Mes remerciements à Pauline et Nesrine de m'avoir supportée lors de l'élaboration de ce travail. C'est un plaisir de travailler avec vous et j'espère faire de mon mieux l'année prochaine en suivant vos pas.

A mes co-internes,

Merci pour le soutien apporté au sein de cette famille unie de l'Endocrinologie. Merci à Camille, Mary, Valérie-Anne, Adeline, Romain, Sophie, Bienvenu, Thibault, et Raphaëlle.

A toute l'équipe paramédicale de notre service,

Merci aux cadres, infirmières, secrétaires, diététiciens, psychologue, et assistante sociale pour tous ces moments passés à travailler de pair dans la prise en charge optimale des patients.

A ma famille,

Et plus particulièrement merci à mes parents. Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Malgré la distance, votre soutien et vos encouragements sans faille m'ont toujours donné la force et la persévérance d'avancer. Merci de m'avoir transmis le courage et la valeur du travail.

Je suis pleinement reconnaissante de tous les sacrifices que vous avez pu faire pour nous trois. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain et je ferais toujours de mon mieux pour ne jamais vous décevoir. Chaque ligne de cette thèse, chaque mot vous exprime le profond respect, et l'estime que j'ai pour vous.

A ma sœur Perrine, pour ton impressionnant soutien durant ces années de médecine et ton sens de la famille qui permet de nous réunir aussi souvent que possible. Merci à Yannick et à l'adorable Nathan, pour qui ton arrivée dans la famille a rendu cette année bien plus merveilleuse.

A mon frère Alexandre, pour ton côté protecteur, ta générosité et pour cette complicité que nous partageons depuis toujours.

Merci à mes grands-parents d'être toujours à l'écoute, bienveillants et d'avoir su m'inculquer les valeurs dont je suis aujourd'hui la plus fière.

Merci à toute ma famille qui a fait le déplacement ce jour, je suis très émue de partager ce moment avec vous.

A mes amis,

A Clément, Marie, Perrine et Florence qui ont été, malgré nos situations aux quatre coins de la France et de l'Europe, d'un soutien sans faille durant la rédaction de cette thèse. Dix-sept ans après notre rencontre au collège, vous êtes des piliers, des points de repère sur lesquels je sais que je peux compter.

A Paupau, Léo, Valoo, Anna, Marty, Justine, Carlito, Ginie, Caro, Dianou, Fanny, Apo, Vanel, Inès, Thibaut et Alex pour avoir fait de ces six années à la faculté de médecine de Lille une belle aventure. Notre départ de Lille pour certains ne nous fera jamais oublier les liens qui nous unissent. Je suis si fière de notre amitié, et j'ai hâte de poursuivre nos projets weekends et vacances tous ensemble.

A Céline, Delphine et Laura qui m'ont fait découvrir et apprécier la région à mon arrivée en novembre 2015. Merci pour tous ces moments et vivement les prochains.

A mes ex-colocs Divya, Claire et Anne-Lise avec qui l'année est passée beaucoup trop vite.

A Soso, mon ptit rayon de soleil.

A toutes ces rencontres durant l'internat qui se reconnaîtront, vous avez rendu ces années plus belles.

A Aymeric,

Pour tes encouragements, tes remarques pertinentes et ton soutien indéfectible durant cette année mais également pour tous ces moments partagés et à venir.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	10
INDEX DES FIGURES	12
INDEX DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE	16
I. Ischémie myocardique silencieuse et diabète	16
1. Définition	16
2. Épidémiologie	17
3. Physiopathologie	17
a) Continuum entre hyperglycémie et maladies cardiovasculaires	19
b) Facteur déclenchant : insulino-résistance	19
c) Dysfonction endothéliale, stress oxydatif et inflammation vasculaire	20
d) Dysfonction macrophagique	21
e) Dyslipidémie athérogène	21
f) Coagulation et fonction plaquettaire	22
g) Caractère silencieux de l'ischémie	22
4. Les examens de dépistage	24
a) Électrocardiogramme de repos	25
b) Épreuve d'effort couplée à l'ECG	25
c) Échographie trans-thoracique de stress	27
d) Scintigraphie myocardique de perfusion	28
e) Score coronaire calcique	29
5. La coronarographie, le gold standard	31
6. Bénéfice thérapeutique controversé du dépistage	32
a) Arguments pour le dépistage de l'IMS	33
b) Arguments contre le dépistage de l'IMS	35
c) Synthèse des arguments	37
7. Historique des recommandations du dépistage	38
III. La Troponine cardiaque	44
1. Définitions	44
2. Physiologie	44
3. Méthode de dosage	46
4. Physiopathologie	47
5. Intérêt en prévention secondaire	49
6. Intérêt dans la population générale	50
7. Intérêt chez les patients diabétiques	52
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE SCIENTIFIQUE	54
I. Objectifs	54
II. Matériel et méthodes	54
1. Schéma de l'étude	54
2. Population étudiée	54
3. Critères de jugement	55
4. Recueil de données	56
5. Méthode de dosage de la Troponine hs-cTnT	59
6. Protection des données et réglementation	59
7. Analyses statistiques	60

III. Résultats.....	60
1. Population à l'entrée dans l'étude	62
a) Données épidémiologiques.....	62
b) Caractéristiques du diabète	62
c) Complications microangiopathiques.....	62
d) Facteurs de risque cardiovasculaire	63
e) Antécédents cardiologiques et vasculaires	63
f) Traitements hors antidiabétiques	64
g) Autres données biologiques.....	64
2. Hs-cTnT et la coronarographie	66
a) Lésions coronariennes authentifiées à la coronarographie	66
b) Nature des lésions.....	66
c) Conduite thérapeutique tenue en fonction de la coronarographie.....	67
3. Hs-cTnT et la mortalité	68
a) Nombre des décès.....	68
b) Nature des décès.....	68
4. Hs-cTnT et les examens cardiologiques de dépistage de l'IMS	69
a) Électrocardiogramme	69
b) Score coronaire calcique	69
c) Scintigraphie myocardique de perfusion	71
d) Épreuve d'effort couplée à l'ECG	71
e) Échographie trans-thoracique de stress	71
5. Hs-cTnT et l'évaluation des pratiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS	71
a) Nombre d'examens d'exploration cardiologique.....	71
b) Ordre de réalisation des examens cardiologiques	72
c) Temps entre l'inclusion et le premier examen d'exploration cardiaque réalisé.....	74
IV. Discussion.....	74
1. Méthode.....	74
a) Choix de la population.....	74
2. Résultats.....	75
a) Caractéristiques de la population	75
b) Hs-cTnT et la coronarographie	77
c) Hs-cTnT et la mortalité.....	79
d) Hs-cTnT et les examens cardiologiques de dépistage de l'IMS	79
e) Hs-cTnT et l'évaluation des pratiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS	82
3. Limites et forces de notre étude	83
a) Limites de l'étude.....	83
b) Forces de l'étude.....	84
4. Perspectives	84
CONCLUSION	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	88
ANNEXES	97
RESUME.....	98
ABSTRACT.....	99

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycated End-products
AGL	Acides Gras Libres
AIT	Accident ischémique transitoire
Akt	Protein Kinase B
ALFEDIAM	Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA II	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BBD	Bloc de Branche Droit
BBG	Bloc de Branche Gauche
BiomarCaRE	Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
c-TnI	Troponine cardiaque I
c-TnT	Troponine cardiaque T
CV	Coefficient de Variation
DCG	Décompensation Cardiaque Globale
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ECG	Electrocardiogramme
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPIC-Norfolk	European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echographie Trans Thoracique
FFR	Fractional Flow Reserve
FA	Fibrillation Auriculaire
FDA	Food and Drug Administration
FMT	Fréquence Maximale théorique
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GLUT- 4	Glucose Transporter 4
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HBAG	HémiBloc Antérieur Gauche
HDLc	High Density Lipoprotein cholesterol

Hs-cTnI	Troponine cardiaque I hypersensible
Hs-cTnT	Troponine cardiaque T hypersensible
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IDM	Infarctus du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFR	Instantaneous wave-free ratio)
IMS	Ischémie Myocardique Silencieuse
IMC	Indice de Masse Corporel
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
IRS-1	Insulin Receptor Substrate 1
LDLc	Low Density Lipoprotein cholesterol
MCV	Maladies CardioVasculaires
NHS	National Health Service
NRI	Indice Net de Reclassification
NT-proBNP	N Terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NO	Nitric Oxide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAC	Pontage Aorto Coronarien
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PI3K	Phosphatidylinositide 3-Kinase
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
RAGE	Advanced Glycated End-products Receptor
ROS	Reactive Oxygen Species
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SCC	Score Coronaire Calcique
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SFC	Société Française de Cardiologie
SGLT2	Sodium/Glucose cotransporteur 2
SR-B	Scavenger Receptor B
TSHus	Thyroid Stimulating Hormone Ultrasensible
tPA	tissue Plasminogen Activator
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

INDEX DES FIGURES

Figure 1. <i>De la formation de la plaque d'athérosclérose à l'infarctus du myocarde</i>	18
Figure 2. <i>Continuum entre l'hyperglycémie et les maladies cardiovasculaires</i>	19
Figure 3. <i>Hyperglycémie, insulino-résistance, et maladie cardiovasculaire</i>	20
Figure 4. <i>De l'hyperglycémie aux complications microvasculaires telle que la neuropathie diabétique</i>	23
Figure 5. <i>Système nerveux autonome cardiaque</i>	24
Figure 6. <i>Mise en évidence d'une IMS par une épreuve d'effort couplée à l'ECG</i>	26
Figure 7. <i>Mise en évidence d'une ischémie myocardique silencieuse par une scintigraphie myocardique (Fédération Française de Cardiologie)</i>	29
Figure 8. <i>Le complexe Troponine-Tropomyosine-Actine</i>	45
Figure 9. <i>Cinétique des marqueurs après un infarctus du myocarde</i>	47
Figure 10. <i>Causes d'élévation de la troponine cardiaque hypersensible</i>	49
Figure 11. <i>Diagramme de flux</i>	61
Figure 12. <i>Corrélation entre le SCC et l'hs-cTnT</i>	70
Figure 13. <i>Nombre d'examens d'exploration cardiologiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS, en fonction de l'hs-cTnT</i>	72
Figure 14. <i>Séquence des examens cardiologiques chez les patients présentant une hs-cTnT < 0,013 µg/l</i>	73
Figure 15. <i>Séquence des examens cardiologiques chez les patients présentant une hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l</i>	73

INDEX DES TABLEAUX

Tableau A. <i>Contre-indications absolues et critères d'arrêt absolus des épreuves d'effort d'après la SFC (2018)</i>	26
Tableau B. <i>Classification du score d'Agatston</i>	30
Tableau C. <i>Résumé des caractéristiques des principaux examens pour le dépistage et le diagnostic de l'IMS chez les patients diabétiques</i>	32
Tableau D. <i>Indications de dépistage de l'insuffisance coronarienne selon l'ADA (1998)</i>	39
Tableau E. <i>Indications de dépistage d'ischémie myocardique silencieuse selon la SFC et l'ALFEDIAM (2004)</i>	39
Tableau F. <i>Recommandations ESC pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (2013)</i>	40
Tableau G. <i>Catégories de risque cardiovasculaire selon l'ESC dont les patients diabétiques (2016)</i>	41
Tableau H. <i>Recommandations de dépistage de la maladie coronarienne de l'ADA (2018 et 2019)</i>	42
Tableau I. <i>Caractéristiques des patients de l'étude à l'inclusion</i>	65
Tableau J. <i>Nombre de patients avec une coronarographie objectivant une ou des lésions coronariennes</i>	66
Tableau K. <i>Nature des lésions à la coronarographie</i>	67
Tableau L. <i>Score Syntax quand la coronarographie objectivait une sténose coronarienne</i> ..	67
Tableau M. <i>Conduites thérapeutiques tenues suite à une coronarographie positive</i>	67
Tableau N. <i>Nombre de décès</i>	68
Tableau O. <i>Nature des décès</i>	68
Tableau P. <i>Description de l'ECG d'entrée</i>	69
Tableau Q. <i>SCC médian en fonction de l'hs-cTnT</i>	70
Tableau R. <i>Résultats positifs des tests d'exploration coronarienne en fonction de l'hs-cTnT</i>	70
Tableau S. <i>Analyse du temps entre l'inclusion et le premier examen d'exploration cardiaque réalisée (mois)</i>	74

INTRODUCTION

Quatre-cent vingt-cinq millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde, soit un adulte sur onze, contre 177 millions en 2000, diabète de type 1 (DT1) et diabète de type 2 (DT2) confondus, d'après la Fédération Internationale du Diabète (FID) en 2017 (1). Celle-ci qualifie le phénomène de véritable pandémie, car la progression de sa prévalence est considérable. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit 629 millions de diabétiques d'ici 2045 (1). Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes de diabète et le principal facteur contribuant aux coûts directs et indirects du diabète (2). La maladie coronaire en est la première cause : plus de la moitié des diabétiques meurt d'insuffisance coronaire (3). De plus, les maladies coronariennes chez les personnes atteintes de diabète surviennent à un plus jeune âge (en moyenne 15 ans plus tôt) (4) et leur mortalité est plus élevée chez les femmes diabétiques (5). Il est précisé que 29 à 70 % des infarctus du myocarde (IDM) peuvent être asymptomatiques dans la population de patients diabétiques (6). Une étude ancienne a montré que le taux de survenue à sept ans d'un IDM est aussi élevé parmi les sujets diabétiques de 45 à 64 ans qui n'ont pas eu d'infarctus (20,2 %) que parmi les sujets non-diabétiques d'âge comparable qui ont déjà eu un infarctus (18,8 %) (HR 1,4 ; IC 95 % [0,7 - 2,6]) (7). Elle suggère que la maladie coronaire évolue souvent sur le mode silencieux chez les patients diabétiques, ce qui rend difficile son diagnostic précoce et que des mesures efficaces de détection et de traitement doivent être mises en œuvre. En raison des caractéristiques spécifiques de la coronaropathie diabétique, dominée par l'apparition et l'évolution insidieuse de la maladie, le diagnostic de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) et des lésions potentielles athéromateuses des vaisseaux coronariens épicaux est crucial pour une prise en charge thérapeutique appropriée. La pratique annuelle d'un électrocardiogramme (ECG) standard est recommandée, mais plusieurs données montrent que ce bilan périodique est insuffisant et que la pratique régulière d'explorations complémentaires non invasives, parfois coûteuses, n'est pas standardisée. Il est donc pertinent et nécessaire de s'interroger sur des moyens de dépistage aux techniques simples, peu coûteuses et néanmoins fiables de l'IMS. L'IMS peut être recherchée à l'aide d'une épreuve d'effort, d'une échographie de stress, d'une scintigraphie myocardique, ou technique plus récemment développée, à l'aide d'un scanner mesurant le score calcique coronaire (SCC). Dans un contexte où le dépistage de l'IMS chez le patient diabétique ne fait pas l'objet d'un consensus récent, de nombreux

biomarqueurs, dont la troponine, ont été étudiés afin d'améliorer la prédiction, à un moindre coût, des événements cardiovasculaires et des décès liés au diabète.

I. Ischémie myocardique silencieuse et diabète

1. Définition

L'IMS a été reconnue au début du XXe siècle, et se définit par une altération transitoire de la perfusion, de la fonction et de l'activité électrique du myocarde en l'absence de douleur thoracique ou de tout équivalent angineux. L'ischémie myocardique est due à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde. En pratique, le diagnostic positif de l'IMS peut être affirmé en présence d'un ECG de repos ou d'effort pathologique (dépression d'au moins 1 mm du segment ST horizontal ou ascendant par rapport à la ligne isoélectrique), ou par un test d'ischémie positif (lacune perfusionnelle à la scintigraphie myocardique, dyskinésie réversible à l'échographie de stress). Son substratum anatomique est, dans la plus part des cas, l'athérosclérose coronarienne. Un grand nombre d'épisodes ischémiques sont totalement silencieux selon cette définition.

Il faut distinguer l'IMS de l'infarctus myocardique silencieux qui est un signe objectif non équivoque d'infarctus accompagné de symptômes atypiques minimaux non reconnus ou d'un symptôme nul. Les patients ayant des antécédents d'IMS ont une incidence plus élevée de nouveaux événements coronariens que ceux n'ayant pas d'IMS, ce qui suggère une approche diagnostique et thérapeutique dynamique (8).

Selon la classification de Cohn (9), il est convenu de distinguer trois types d'IMS :

- Type 1 : chez des patients asymptomatiques sans antécédent clinique de coronaropathie avec une prévalence de 2 à 4% ;
- Type 2 : chez des patients asymptomatiques aux antécédents d'IDM (20 à 30 %) ;
- Type 3 : chez des coronariens angineux ayant également des épisodes d'IMS (60-80% en cas d'angine de poitrine instable et à 40-60% en cas d'angine de poitrine stable).

Cliniquement, l'IMS de type 1 se définit comme une anomalie électrocardiographique (et/ou scintigraphique et/ou échocardiographique), silencieuse et transitoire, observée à l'occasion d'un stress chez des patients dont l'ECG de repos est strictement normal. Elle est

plus fréquemment observée chez le diabétique que chez le non-diabétique dans un rapport de 2 à 6 selon les séries (10).

2. Épidémiologie

Chez le patient diabétique, la prévalence de l'IMS varie largement de 10 à 30 % selon le mode de sélection préalable de la population à dépister et selon l'efficacité des examens de dépistage (11,12). Elle est plus fréquente chez le patient diabétique ayant deux autres facteurs de risque cardiovasculaire et peut être notée alors dans un tiers des cas (13).

L'IMS est un facteur de mauvais pronostic : elle augmente le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires secondaires (14). Après 60 ans, plusieurs études ont montré que le risque relatif de survenue ultérieure d'un évènement cardiaque majeur est trois fois plus élevé chez le patient diabétique ayant une IMS que chez le patient diabétique sans IMS (15,16).

Le risque cardiovasculaire chez les patients présentant un diabète est deux fois plus élevé que celui de la population générale (17).

La proportion d'infarctus silencieux parmi tous les IDM chez les patients diabétiques varie de 29 à 70 % selon les études et est particulièrement élevée chez les patients atteints de neuropathie cardiaque autonome (6). L'absence de douleur dans l'infarctus silencieux du myocarde augmente la morbidité et la mortalité puisque les patients ne consultent pas un médecin en temps opportun.

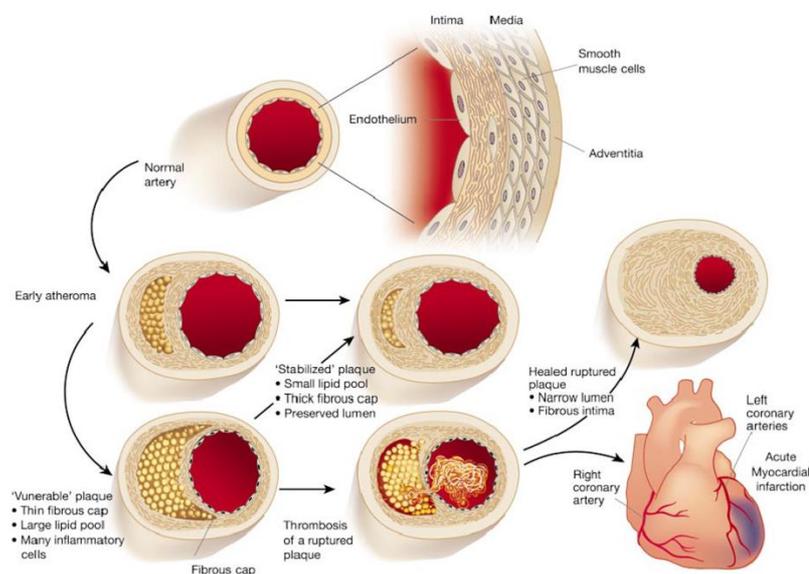
Bien que des progrès dans les techniques de revascularisation coronarienne percutanée, en particulier les endoprothèses à élution médicamenteuse ont considérablement réduit le taux de resténoses et de revascularisations répétées (18), la morbidité et la mortalité liées à la coronaropathie chez les patients atteints de DT2 demeurent élevées (19).

3. Physiopathologie

La coronaropathie du patient diabétique est complexe et d'évolution insidieuse, ce qui la rend plus grave et plus agressive.

Le développement des MCV est un processus progressif, caractérisé par un dysfonctionnement endothélial précoce et une inflammation vasculaire menant au recrutement de monocytes, à la formation de cellules en mousse et au développement ultérieur de stries graisseuses. Au fil des ans, cela entraîne la formation de plaques d'athérosclérose qui, en présence d'un contenu inflammatoire accru, deviennent instables et se rompent pour favoriser la formation d'un thrombus occlusif (3). Cette occlusion entraîne finalement un arrêt du débit sanguin dans le myocarde atteint, autrement appelé l'IDM (*Figure 1*).

Figure 1. De la formation de la plaque d'athérosclérose à l'infarctus du myocarde (20)



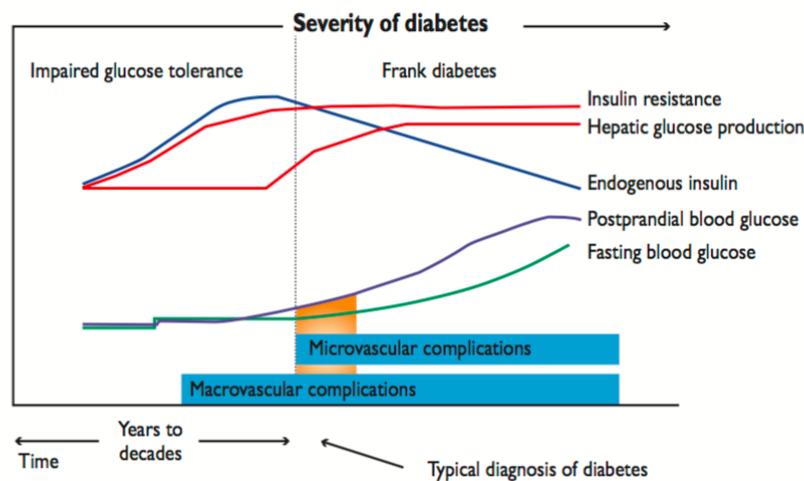
L'infiltration athéromateuse chez les patients diabétiques est plus diffuse, plus calcifiée et plus distale : elle est plus largement infiltrée par les macrophages et a plus de composants lipidiques, ce qui la rend plus instable et vulnérable à la rupture (3,21). La dysfonction endothéliale qui participe à tous les stades de l'évolution de l'athérosclérose, est aggravée par l'insulinorésistance et l'hyperglycémie, ce qui rend compte de l'évolution accélérée du processus athéromateux. Ces changements se produisent sur une période de 20 à 30 ans. De plus, l'athérosclérose coronarienne non obstructive (définie comme un rétrécissement luminal inférieur à 50 % (22)) est aussi fréquemment associée à la fois au diabète (23) et à la dysfonction vasculaire (24), contribuant ainsi indépendamment au risque accru de MCV (25).

a) Continuum entre hyperglycémie et maladies cardiovasculaires

Le DT2 se caractérise par un état d'insulinorésistance, compensé par un hyperinsulinisme de longue date et par une élévation de la glycémie à divers degrés, associé à un certain risque cardiovasculaire préexistant et au développement de maladies macrovasculaires antérieurement à l'apparition du diabète. L'altération précoce du métabolisme du glucose, connu sous le nom d'intolérance au glucose, se caractérise par une diminution progressive de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la glycémie qui demeure en deçà du seuil de 1,26 g/l pour un diagnostic de DT2 (Figure 2) (3).

Les mécanismes physiopathologiques qui soutiennent l'idée d'un "continuum glycémique" de l'altération de la glycémie à jeun, l'intolérance au glucose, le diabète, aux maladies cardiovasculaires vont être examinés dans les sections suivantes.

Figure 2. Continuum entre l'hyperglycémie et les maladies cardiovasculaires (3)

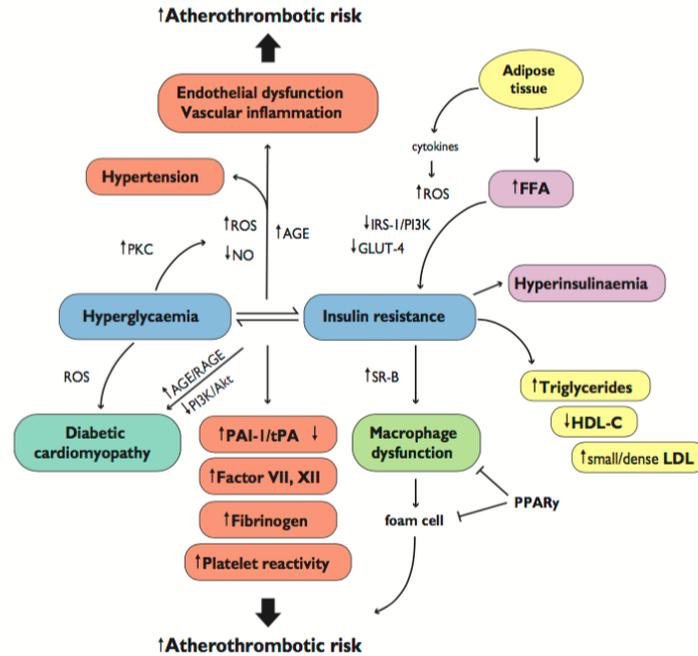


b) Facteur déclenchant : insulinorésistance

Plus de 90 % des personnes atteintes du DT2 sont obèses (26), et la libération d'acides gras libres (AGL) et de cytokines du tissu adipeux réduit directement la sensibilité à l'insuline. Dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par les AGL, atténue l'activation du récepteur à l'insuline (IRS-1) et de la signalisation de PI3K/Akt (Phosphatidylinositide 3-Kinase/Protéine Kinase B), entraînant une baisse du transporteur 4 du glucose (GLUT-4) (27,28) (Figure 3).

Figure 3. Hyperglycémie, insulino-résistance, et maladie cardiovasculaire (3)

AGE = Advanced Glycated End-products ; FFA= Free Fatty Acids ; GLUT- 4 = Glucose Transporter 4 ; HDL-C = High-Density Lipoprotein Cholesterol ; IRS-1 = Insulin Receptor Substrate -1 ; LDL = Low-Density Lipoprotein Particles; NO = Nitric Oxide ; PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor-1 ; PKC = Protein Kinase C ; PPAR γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; PI3K = Phosphatidylinositide 3-Kinase ; RAGE = AGE Receptor ; ROS = Reactive Oxygen Species ; SR-B = Scavenger Receptor B ; tPA = tissue Plasminogen Activator.



c) *Dysfonction endothéliale, stress oxydatif et inflammation vasculaire*

L'altération induite par les AGL de la voie PI3K atténue l'activité Akt et la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), entraînant une diminution de la production d'oxyde nitrique (NO), une dysfonction endothéliale et un remodelage vasculaire (épaisseur intima-media accrue) (27).

En retour, l'accumulation des ROS entraîne une expression accrue des molécules d'adhésion inflammatoire et des cytokines (28). L'insulino-résistance chronique stimule la sécrétion pancréatique d'insuline, qui induit un dysfonctionnement progressif des cellules bêta (27), une diminution des niveaux d'insuline et une augmentation de la glycémie. L'hyperglycémie diminue davantage la disponibilité du NO dérivé de l'endothélium et affecte la fonction vasculaire par un certain nombre de mécanismes, principalement par surproduction de ROS (29) (Figure 3).

La chaîne mitochondriale de transport d'électrons est l'une des premières cibles de l'hyperglycémie, avec une augmentation nette directe de la formation d'anions superoxydes

(O2). Les ROS mitochondriales, à leur tour, activent les cascades de signalisation impliquées dans la pathogenèse des complications cardiovasculaires, y compris le flux de polyols, les produits finaux de glycation avancée (AGE) et leurs récepteurs (RAGE) (*Figure 3*).

Certaines études suggèrent que la production de ROS induite par l'hyperglycémie est impliquée dans la persistance du dysfonctionnement vasculaire malgré la normalisation des niveaux de glucose. Ce phénomène appelé « mémoire métabolique » pourrait expliquer pourquoi les complications macrovasculaires et microvasculaires progressent, malgré un contrôle glycémique intensif, chez les patients atteints de diabète (30). Les changements épigénétiques induits par les ROS sont particulièrement impliqués dans ce processus (31).

d) Dysfonction macrophagique

L'accumulation accrue de macrophages dans les tissus adipeux des patients obèses est devenue un processus clé de l'inflammation métabolique et de l'insulinorésistance (32).

Le macrophage résistant à l'insuline augmente l'expression du récepteur B (SR-B) des lipoprotéines de basse densité (LDLc) oxydées, favorisant la formation de cellules en mousse et donc l'athérosclérose. Ces résultats sont inversés par l'activation des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ), qui améliorent la signalisation de l'insuline dans le macrophage (*Figure 3*). En ce sens, il semble que les anomalies des macrophages fournissent un lien cellulaire entre le diabète et les maladies cardiovasculaires en améliorant à la fois l'insulinorésistance et en contribuant au développement des stries graisseuses et des lésions vasculaires.

e) Dyslipidémie athérogène

La résistance à l'insuline entraîne une libération accrue d'AGL dans le foie en raison de la lipolyse. Par conséquent, la production hépatique de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) est accrue. Dans le DT2 et le syndrome métabolique, ces changements conduisent à un profil lipidique caractérisé par un taux élevé de triglycérides (TG), un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDLc), et une augmentation de la synthèse de l'apolipoprotéine B (ApoB), et des petites particules denses de LDLc (33) (*Figure 3*). D'autre part, le rôle protecteur du HDLc pourrait être perdu chez les patients atteints du DT2 en raison

d'altérations de la fraction protéique, ce qui entraînerait un phénotype inflammatoire pro-oxydant (34). Chez les patients atteints du DT2, la dyslipidémie athérogène est un indicateur indépendant du risque cardiovasculaire, plus fort que des triglycérides élevés isolés ou un faible taux de HDLc (33).

f) Coagulation et fonction plaquettaire

Chez les patients atteints de DT2, l'insulinorésistance et l'hyperglycémie participent à la pathogenèse d'un état prothrombotique caractérisé par une augmentation du taux de PAI-1, de facteur VII et XII, de fibrinogène et d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) (35) (*Figure 3*). L'hyperréactivité plaquettaire est un facteur important dans le risque accru de manifestation coronaire chez les diabétiques (36). Un certain nombre de mécanismes contribuent au dysfonctionnement plaquettaire, affectant les phases d'adhésion et d'activation, ainsi que d'agrégation, participant à la formation d'une thrombose. L'hyperglycémie modifie l'homéostasie plaquettaire, entraînant des anomalies cytosquelettiques et une sécrétion accrue de facteurs proagrégants. De plus, l'hyperglycémie induite par une régulation accrue des glycoprotéines (Ib et IIb/IIIa), la sélectine P et une signalisation P2Y12 accrue sont des événements clés sous-jacents au risque athérothrombotique dans le DT1 et le DT2.

g) Caractère silencieux de l'ischémie

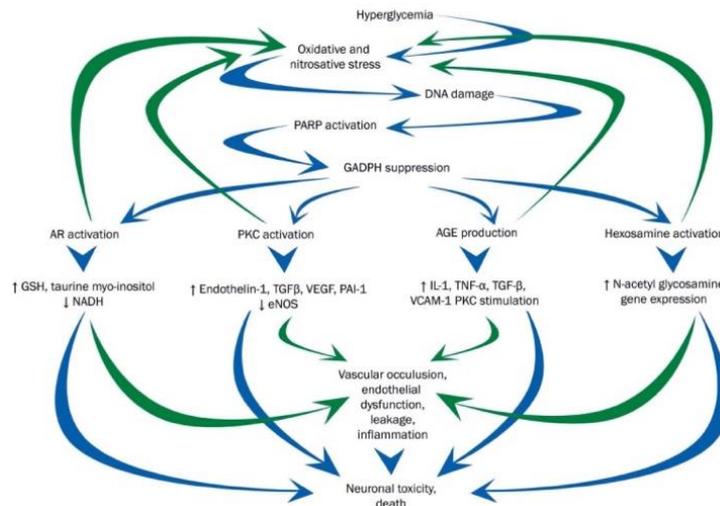
L'hypothèse actuelle pour expliquer l'absence de symptômes de l'évènement ischémique coronarien, s'appuie sur la présence d'une neuropathie végétative, très fréquente chez le patient diabétique. La prévalence de la neuropathie autonome cardiaque est variable selon les études publiées et fluctue de 2 à 91 % dans le DT1 et de 25 à 75 % dans le DT2 (37,38). Cette variabilité significative peut probablement être attribuée à l'absence de critères diagnostiques uniformes.

L'atteinte des fibres neurovégétatives semble être responsable de l'absence de conduction de la sensation douloureuse. Dans une étude de l'innervation sympathique cardiaque chez des patients diabétiques à l'aide de la métaiodobenzylguanidine (MIBG), les patients atteints d'IMS présentaient une dénervation sympathique cardiaque généralisée, et plus particulièrement un dysfonctionnement autonome cardiaque impliquant des troncs

sympathiques afférents, qui forment la partie la plus distale de la voie de perception de la douleur, des récepteurs de la douleur cardiaque aux voies spinothalamiques, thalamus et cortex (39). De plus, ces manifestations interviendraient bien avant que les tests d'ischémie soient pathologiques (40). Selon Pop-Busui et coll., la neuropathie autonome cardiaque liée au diabète résulte d'interactions complexes entre le contrôle glycémique, la durée de la maladie, la pression artérielle et la mort neuronale liée au vieillissement (41). L'hyperglycémie, principal coupable potentiel, entraîne une cascade de multiples mécanismes complexes produisant un stress oxydatif et des produits de glycosylation toxiques, et finalement un dysfonctionnement et une mort neuronale (*Figure 4*) (37,41,42). Comme précédemment cité, l'hyperglycémie augmente la production mitochondriale des ROS, d'où un dommage oxydatif de la microvascularisation des nerfs périphériques (38).

Figure 4. De l'hyperglycémie aux complications microvasculaires telle que la neuropathie diabétique (37)

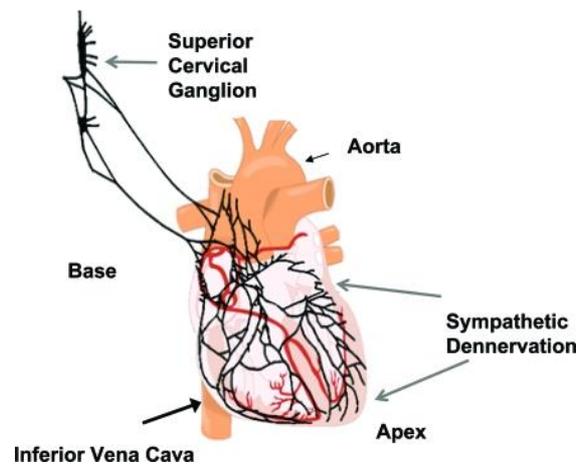
PKC = protein kinase C; AGE = advanced glycation end-products; PARP = poly ADP-ribose polymerase; GAPDH = glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase; GSH = glutathione; NADH = nicotinamide adenine dinucleotide; TGF- β = transforming growth factor beta; VEGF = vascular endothelial growth factor; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; eNOS = endothelial nitric oxide synthase; IL-1= interleukin 1; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1



Il a été démontré que l'hyperglycémie chronique favorise le dysfonctionnement neuronal autonome cardiaque progressif, d'une manière parallèle au développement de la neuropathie périphérique, débutant par la distalité et progressant de manière proximale (41). Le nerf vague, le plus long nerf autonome, est le médiateur (~75%) de toute l'activité parasympathique. Puisque la neuropathie se manifeste d'abord dans les fibres les plus longues,

les premières manifestations de la neuropathie autonome chez les diabétiques ont tendance à être associées à la dénervation parasymphatique, comme précédemment expliqué. En tant que tel, le développement initial de la neuropathie autonome cardiaque dans le diabète se caractérise par une augmentation précoce du tonus sympathique (43). La dénervation sympathique se manifeste secondairement en commençant au sommet des ventricules et en progressant vers la base (*Figure 5*).

Figure 5. *Système nerveux autonome cardiaque (41)*



D'autres hypothèses évoquent une anomalie du système nerveux central (44), ou encore une non-perception de la douleur par une élévation du seuil douloureux, ou une production accrue d'endorphines réalisant une analgésie centrale chez le patient diabétique (39,45).

L'origine est sûrement plurifactorielle, avec une intervention prépondérante de la neuropathie autonome cardiaque.

4. Les examens de dépistage

La présence d'une IMS peut être mise en évidence par des changements électrocardiographiques au repos ou à l'effort, ou grâce à des techniques d'imagerie qui évaluent les anomalies fonctionnelles myocardiques à l'aide de marqueurs nucléaires, comme la scintigraphie myocardique, ou par une évaluation des mouvements de la paroi myocardique (échocardiographie de stress physique ou pharmacologique). Les paragraphes suivants

décrivent les caractéristiques de certaines de ces méthodes diagnostiques couramment utilisées. Enfin, le score coronaire calcique (SCC) n'est pas un test d'ischémie, mais il a depuis peu trouvé sa place dans la stratégie de dépistage de l'IMS.

a) Électrocardiogramme de repos

L'ECG de repos peut mettre en évidence des séquelles d'un IDM antérieur passé inaperçu, comme par exemple une onde Q proéminente, un rabotage de l'onde R ou une inversion de l'onde T. Cependant, sa sensibilité et sa spécificité sont faibles. En dépit d'un ECG de repos normal, certains sujets diabétiques asymptomatiques peuvent avoir une coronaropathie sévère pluritronculaire.

Ses atouts sont sa large disponibilité et son très faible coût. L'ECG annuel, tel que déjà recommandé (46), ne saurait affirmer l'IMS. Une anomalie de l'ECG de repos présentant une valeur pronostique incontestable (47), doit conduire à approfondir les investigations.

b) Épreuve d'effort couplée à l'ECG

L'utilisation de l'ECG pendant l'effort augmente la sensibilité de la méthode. Elle est réalisée sur une bicyclette ergométrique ou un tapis roulant, pour augmenter la consommation d'oxygène et le travail cardiaque, afin de provoquer une ischémie myocardique. L'épreuve d'effort est interprétable si l'effort est considéré comme maximal, c'est à dire si la fréquence cardiaque obtenue au cours de l'effort est supérieure à 85% de la fréquence cardiaque théorique (FMT) définie par la formule suivante : $FMT = 220 - \text{âge}$. Elle doit être démaquillée, autrement dit sans traitement ayant une action chronotrope ou anti-ischémique (bêtabloquant, dérivé nitré, antagoniste calcique).

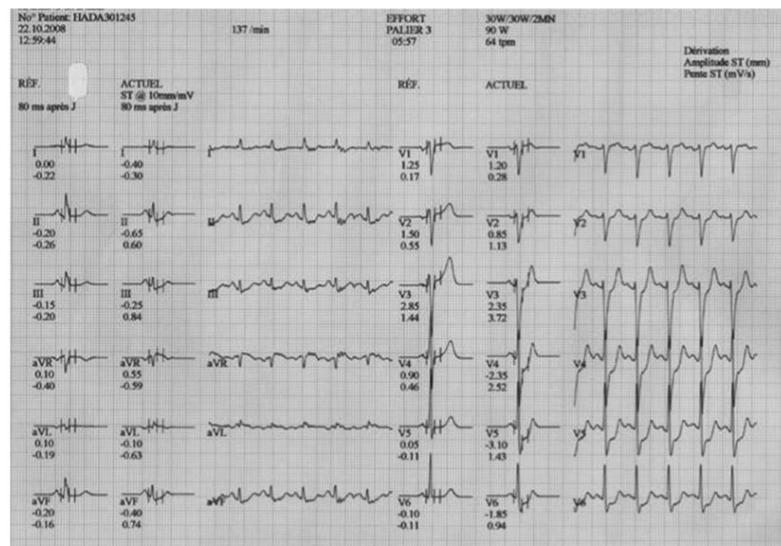
Les contre-indications absolues communes à toutes les épreuves de stress et les critères d'arrêt absolus de l'épreuve d'effort sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau A).

Tableau A. Contre-indications absolues et critères d'arrêt absolus des épreuves d'effort d'après la SFC (2018)(48)

Contre-indications absolues	Critères d'arrêt absolus
<ul style="list-style-type: none"> - SCA ST+ ou ST- (< 2 jours) - Trouble du rythme sévère ou mal toléré - Obstruction sévère ou symptomatique à l'éjection ventriculaire gauche - Insuffisance cardiaque décompensée - Thrombose veineuse aiguë avec ou sans embolie pulmonaire - Myocardite, péricardite ou endocardite aiguës - Dissection aortique aiguë - Thrombus intra-cardiaque à haut risque emboligène - Incapacité à effectuer un exercice physique - Refus du patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Angor sévère - Diminution ou absence d'augmentation de la PA malgré l'augmentation de la charge - Sus-décalage du segment ST (en dehors d'un territoire infarcté) - Arythmies sévères ou mal tolérées : tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré (complet) - Signes de bas débit cardiaque : pâleur, extrémités froides, cyanose, faiblesse, vertiges - Signes neurologiques : ataxie, confusion, vertiges, etc. - Problèmes techniques qui empêchent une surveillance adéquate (ECG, PA) - Demande du patient

SCA = Syndrome Coronarien Aiguë avec ou sans décalage du ST ; PA = Pression Artérielle ; ECG = Électrocardiogramme

Figure 6. Mise en évidence d'une IMS par une épreuve d'effort couplée à l'ECG (sur bicyclette ou tapis roulant)



Dans cet exemple, noter le sous-décalage de ST en V5 qui atteint 3,1 mm avec une pente faiblement positive de 1,43 mV/s. Ce test est considéré comme positif.

Dans une méta-analyse portant sur environ 24.000 patients ayant subi une angiographie et un ECG à l'effort, il a été estimé que l'épreuve d'effort présentait une sensibilité et une spécificité de 68 et 77 %, respectivement, dans le diagnostic de lésions coronariennes (49). La sensibilité était plus élevée chez les patients tri-tronculaires. Chez 59 patients diabétiques, la sensibilité et la spécificité de l'épreuve d'effort par rapport à l'angiographie classique étaient, respectivement, de 75 et 77% (50). Cet examen est également largement disponible et son coût est faible.

Cependant, il est souvent non réalisable ou peu concluant chez les patients diabétiques (environ 32%) (51), en raison d'une incapacité physique et/ou de modifications vasculaires et neuropathiques qui rendent difficile l'atteinte de la fréquence cardiaque maximale théorique dans l'épreuve de stress. De plus, certains ECG de base ne sont pas interprétables, en raison d'un bloc de branche gauche, ou d'une anomalie du segment ST, rendant impossible la réalisation de ce test.

c) *Échographie trans-thoracique de stress*

Effectuée lors d'un exercice physique ou d'un stress provoqué pharmacologiquement (dobutamine), l'échographie trans-thoracique (ETT) est une alternative pour détecter l'IMS. La dobutamine est une amine qui a une affinité marquée pour les récepteurs β_1 . Injectée par voie intraveineuse lors du test, elle a un effet inotrope positif prédominant, un effet chronotrope positif modéré, un effet bathmotrope positif et dromotrope positif discret. Elle permet d'atteindre la fréquence maximale théorique du patient. Chaque segment du ventricule gauche est décrit à chaque palier (repos, faibles doses, pic de stress et récupération) comme normokinétique, hypokinétique, akinétique ou dyskinétique en fonction de son épaissement pariétal systolique, et fournit des informations sur la taille et la localisation de la zone ischémique, ainsi que sur la fonction ventriculaire gauche. Le coût de cet examen est faible.

Les contre-indications de ce test sont les mêmes que celles communes aux épreuves de stress (*Tableau A*). Les critères d'arrêt sont les suivants : tachycardie ventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire mal tolérés, augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) à plus de 260 mmHg, chute de la pression artérielle et signes de bas débit cardiaque. La demi-vie plasmatique de la dobutamine est de 120 secondes, et il est possible d'injecter un bêtabloquant pour annuler les effets indésirables de la dobutamine.

Chez les patients diabétiques asymptomatiques, la sensibilité et la spécificité de cette méthode sont respectivement de 81 et 85 % (52). En fait, ce test a une précision diagnostique et pronostique semblable à celle de la scintigraphie myocardique, mais à moindre coût.

Cependant, elle présente certaines limites, comme la difficulté d'interpréter les images chez les patients obèses et l'incapacité des individus à atteindre une fréquence cardiaque adéquate pendant l'échocardiographie, même lorsqu'ils utilisent des médicaments vasoactifs, comme la dobutamine (et parfois l'atropine). De plus, cet examen est opérateur-dépendant.

d) Scintigraphie myocardique de perfusion

Réalisé par perfusion de produit de contraste radioactif (thallium ou radiotraceurs technétiés : sestamibi ou tetrofosmine), ce test permet d'obtenir de multiples données, telles que la localisation de la lésion, l'étendue de l'ischémie myocardique et la fonction ventriculaire gauche, qui peuvent déterminer la gravité de la ou des lésions. L'exercice peut être remplacé par un stress pharmacologique (au dipyridamole ou à l'adénosine).

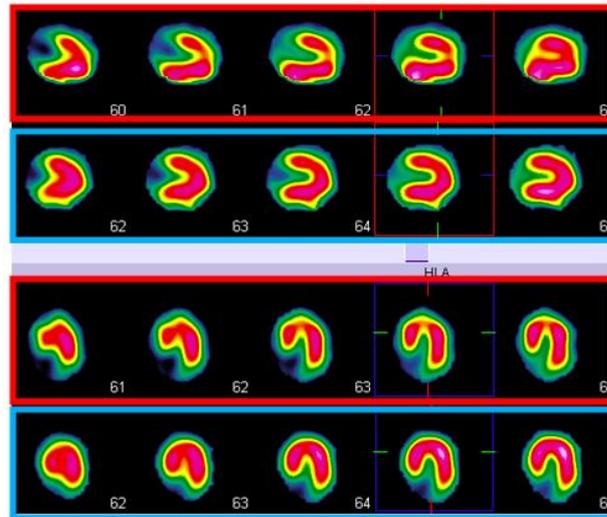
La réalisation d'une scintigraphie myocardique est contre-indiquée chez la femme enceinte. Dans le post-partum, l'allaitement doit être interrompu (pendant 24 h pour les radiotraceurs technétiés, mais définitivement pour le thallium).

La scintigraphie a une meilleure sensibilité (80 à 90%) et spécificité (75 à 90%) que l'épreuve d'effort chez les patients diabétiques (50). Son principal avantage est sa valeur prédictive négative élevée (95%) : en présence de facteurs de risque cardiovasculaire chez des patients en prévention primaire ou chez ceux avec antécédent de coronaropathie, un résultat négatif prédit un risque de décès ou d'IDM de moins de 1 % chaque année pendant les 3 années suivantes (53). Il faut néanmoins ajouter que cet examen peut être faussement négatif chez un patient tri-tronculaire (54). Dans la population diabétique asymptomatique, le risque d'événements cardiaques à 5 ans est significativement plus élevé lorsque la scintigraphie myocardique est anormale, comparativement à l'absence d'ischémie, avec respectivement 19,2% et 1,9% ($p < 0,0001$) (55). Une étude rétrospective incluant 10.672 patients, a testé l'hypothèse que la survie après revascularisation était associée à l'étendue de l'ischémie provoquée, mesurée par la scintigraphie : il y a un léger avantage pour la revascularisation lorsque l'étendue du myocarde ischémié est comprise entre 10 et 20 % surtout chez le diabétique, quel que soit le sexe. Enfin, chez les femmes, pour une ischémie supérieure à 20 %, la revascularisation est bénéfique (deux fois plus chez la femme que chez l'homme) (56).

Son coût est cependant classé comme modéré à élevé et la qualité de l'image peut parfois être altérée en cas de corpulence importante.

Actuellement, la scintigraphie myocardique est le test le plus utilisé pour évaluer l'IMS chez les patients diabétiques asymptomatiques incapables d'effectuer des tests d'exercice physique adéquats (51).

Figure 7. Mise en évidence d'une ischémie myocardique silencieuse par une scintigraphie myocardique (Fédération Française de Cardiologie)



Scintigraphie cardiaque d'effort correspondant au patient ci-dessus (images encadrées en rouge) et de repos (images encadrées en bleu) dans deux incidences différentes ; il est observé un défaut de perfusion à l'effort, alors qu'au repos la redistribution est normale. Ceci confirme donc une ischémie myocardique d'effort dans le segment antéro-apicale.

e) *Score coronaire calcique*

La mesure du score coronaire calcique (SCC), examiné au moyen d'une tomographie à densité multiple est une technique non invasive développée à partir de 1988. Cette technique permet, en une acquisition limitée sur le myocarde, sur une seule apnée de 3 à 5 secondes, de déterminer et de quantifier les dépôts calciques intra-coronariens. Les calcifications indiquent une athérosclérose coronarienne subclinique tardive, mais les artères coronaires athéroscléreuses ne présentent pas nécessairement toujours des calcifications. L'étendue de la calcification correspond à l'étendue de la charge totale de la plaque coronaire (57). Le coût de cette technique est modéré à élevé. L'exposition aux rayonnements avec des techniques correctement sélectionnées est de 1 à 4 mSv (alors que celle d'une coronarographie est de 9 mSv et celle d'une scintigraphie de 15 mSv).

Le SCC n'est pas un indicateur de la stabilité ou de l'instabilité d'une plaque athéroscléreuse (58). Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA), l'étendue du SCC est plus prononcée que chez les autres (57). La plupart des études utilisent le score d'Agatston (59) exprimé en unité arbitraire, basé proportionnellement sur la densité de calcification des plaques. La valeur du score peut encore augmenter si l'on tient compte de la répartition selon l'âge et le sexe dans les percentiles. Un SCC supérieur ou égal à 400 unités

d'Agatston ou supérieur ou égal au 75^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique sont considérés comme indiquant un haut risque cardiovasculaire (*Tableau B*).

Tableau B. Classification du score d'Agatston (60)

CCS (Agaston)	Risk	Description
0	Non-identified	Negative test. Findings are consistent with a low risk of having a cardiovascular event in the next 5 years.
1-10	Minimal	Minimal atherosclerosis is present. Findings are consistent with a low risk of having a cardiovascular event in the next 5 years.
11-100	Mild	Mild coronary atherosclerosis is present. There is likely mild or minimal coronary stenosis. A mild risk of having CAD exists.
101-400	Moderate	Moderate calcium is detected in the coronary arteries and confirms the presence of atherosclerotic plaque. A moderate risk of having a cardiovascular event exists.
>400	High	A high calcium score may be consistent with significant risk of having a cardiovascular event within the next 5 years

Le SCC a le bénéfice d'avoir une valeur prédictive négative très élevée, puisque lorsqu'un score d'Agatston est à 0, celle-ci est près de 100 % pour exclure une sténose coronarienne non significative (61). De nombreuses études prospectives ont démontré l'association du SCC avec la maladie cardiovasculaire, et le score d'Agatston est un prédicteur indépendant de la maladie cardiovasculaire (57). Le SCC peut donc améliorer la prévision du risque cardiovasculaire en plus des facteurs de risque cardiovasculaire classiques.

D'après les recommandations de l'ADA en 2019 (46), et sur la preuve d'études prospectives, le SCC est établi comme un prédicteur indépendant des événements coronariens futurs chez les patients diabétiques et est supérieur au score de l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) et au Framingham Risk Score pour la prévision du risque dans cette population. Dans l'étude PREDICT (62), conçue pour évaluer la validation du SCC comme prédicteur d'événements cardiovasculaires chez des patients DT2, il y avait une corrélation positive significative ($p < 0,001$) entre la valeur du SCC et la probabilité d'un événement cardiovasculaire à 4 ans dans la population étudiée.

5. La coronarographie, le gold standard

La coronarographie est aujourd'hui, l'examen de référence pour le diagnostic anatomique de la cardiopathie ischémique chez les patients diabétiques (51) et pour définir la localisation et la sévérité des lésions coronaires. En pratique et depuis les recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM (63), la découverte d'une IMS justifie la pratique d'une exploration coronarographique dans le respect des règles de sécurité propres aux patients diabétiques. Ces recommandations sont reprises par les sociétés américaines de cardiologie : la réalisation d'une coronarographie est raisonnable pour définir l'étendue et la gravité des lésions chez les patients atteints d'une coronaropathie soupçonnée grave d'après les caractéristiques cliniques et les résultats des tests non invasifs et qui sont susceptibles de subir une revascularisation coronarienne (Niveau de preuve C) (64).

La coronarographie est un examen radiographique invasif qui consiste à introduire sous radioscopie, par voie radiale ou fémorale, un cathéter jusqu'aux artères coronaires. L'injection d'un produit de contraste iodé permet ensuite de visualiser, toujours sous radioscopie, l'ensemble des artères coronaires et notamment les dilatations ou sténoses coronariennes. On peut alors calculer un score, appelé Syntax Score, permettant d'identifier au mieux les indications préférentielles de l'angioplastie et de la chirurgie (*Annexe 2*). Les complications de l'examen sont nombreuses mais rares (1,5%) (64) : accident vasculaire cérébral (AVC), IDM, hémorragie, infection, réaction allergique aux produits de contraste, lésion vasculaire, insuffisance rénale aiguë aux produits de contraste, arythmie et décès. Le recours à la voie radiale a permis de réduire considérablement les complications vasculaires. La mortalité de l'examen est très faible (inférieur à 1/1000) et concerne, presque exclusivement, des situations cliniques gravissimes. En raison de son coût élevé et de ses nombreuses complications potentielles, cet examen n'est pas réalisé en routine chez tous les patients asymptomatiques.

La coronarographie ne fournit que des informations morphologiques, dont notamment le degré de sténose coronarienne. Elle est indispensable avant toute angioplastie afin de localiser précisément les zones à traiter. Toutefois, la coronarographie n'est pas suffisante pour prédire la réussite d'une revascularisation, puisque celle-ci dépend principalement de la viabilité myocardique dont la mesure n'est accessible que par des explorations fonctionnelles (65). De nombreuses sténoses considérées comme graves par l'évaluation visuelle des

angiogrammes coronariens ($\geq 70\%$ de rétrécissement luminal) ne réduisent pas toujours le débit sanguin coronaire au repos ou avec une dilatation maximale, alors que d'autres considérées comme "insignifiantes" ($<70\%$) sont hémodynamiquement significatives. La coronarographie ne permet pas non plus d'évaluer si une plaque d'athérome est stable ou "vulnérable", c'est à dire susceptible de se rompre et de causer un SCA (64).

La mesure de réserve coronaire ou Fractional Flow Reserve (FFR) peut évaluer la signification hémodynamique des lésions angiographiques, et donc le retentissement fonctionnel d'une lésion coronaire permettant ainsi de décider du bénéfice d'une revascularisation percutanée. Il a été suggéré dans plusieurs études qu'une stratégie de revascularisation percutanée guidée par la FFR pourrait être supérieure à une stratégie guidée uniquement par l'angiographie (64). La revascularisation guidée par FFR est recommandée depuis 2010.

Tableau C. Résumé des caractéristiques des principaux examens pour le dépistage et le diagnostic de l'IMS chez les patients diabétiques (51)

Diagnostic method	Technique	Contrast	Cost	Sens.	Spec.	Complications	Advantages	Disadvantages
Conventional angiography	Invasive	Yes	High	High	High	AMI, arrhythmias, bleeding, infections, stroke	Gold standard	Invasive
Ergometric test	Noninvasive	No	Low	Low	Low	Rare: arrhythmias, AMI	Low cost	Inconclusive results
Myocardial scintigraphy	Noninvasive	Yes	High	High	High	Rare	Physical stress or pharmacological	Functional test < sens specif MSTC
Stress echocardiography	Noninvasive	No	Low	High	High	Rare: arrhythmias	Low cost	Difficulties: obese achieve submax HR
Calcium Score	Noninvasive	Yes	High	Low	Low	Rare	Noninvasive	Indirect method does not show percentage obstruction

6. Bénéfice thérapeutique controversé du dépistage

Le dépistage est l'identification d'une maladie non reconnue ou, dans ce cas, d'un risque accru inconnu de la maladie chez les personnes asymptomatiques. Une exigence du dépistage est de pouvoir apporter une intervention précoce avant la présentation clinique de la maladie afin d'en réduire la morbi-mortalité. De plus, un dépistage doit correspondre à des critères précis (66), entre autres : il doit être réalisé au moyen de techniques simples, peu coûteuses et néanmoins fiables ; un examen positif doit amener à une modification de la prise en charge du patient visant à réduire sa morbi-mortalité ; les explorations doivent entraîner

moins de complications que l'évolution naturelle de la maladie ; l'examen utilisé doit être acceptable pour la population ; et la balance coût/bénéfice doit être positive.

a) Arguments pour le dépistage de l'IMS

Une étude de modélisation fondée sur les données de la cohorte EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk) a conclu que, comparativement à la stratégie nationale du National Health Service (NHS) visant à dépister le risque cardiovasculaire chez tous les adultes de 40 à 74 ans, inviter les 60 % de la population présentant le risque le plus élevé selon un score intégré de risque était aussi efficace pour prévenir de nouveaux cas de maladie cardiovasculaire et pouvait entraîner des économies majeures (67).

Les patients diabétiques présentent une prévalence plus élevée de coronaropathie, une plus grande incidence d'ischémie coronarienne et sont donc plus susceptibles de présenter un IDM que la population générale. De plus, le pronostic de la coronaropathie chez les patients diabétiques est moins bon que chez les non-diabétiques : même après une revascularisation du myocarde (pontage aorto-coronarien (PAC) ou intervention coronarienne percutanée avec pose de stent), les taux de resténose et les résultats à court ou à long terme sont moins bons chez les patients diabétiques (68), en sachant qu'un quart des procédures de revascularisation du myocarde sont effectuées chez des patients atteints de DT2 (2).

On reconnaît à l'IMS une valeur pronostique importante et ces nombreux travaux permettent de conclure que l'IMS doit être prise en charge sur le plan thérapeutique, le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie diabétique. Une stratégie de dépistage spécifique de l'IMS chez les patients diabétiques est ainsi nécessaire.

Une première étude randomisée, publiée en 2005, s'intéressant à l'intérêt du dépistage de l'IMS à l'aide d'une épreuve d'effort suivie d'une échocardiographie de stress chez 141 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, objectivait une réduction de la survenue d'évènements coronariens dans le groupe dépisté (OR 0,226 ; IC 95% [0,707 - 0,719]), mais sans différence sur la mortalité (69).

Outre le dépistage de l'IMS, il est tout d'abord nécessaire que les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire reçoivent une information sur le contrôle de ces facteurs modifiables tels que le sevrage tabagique, la diminution du cholestérol sanguin, le contrôle de l'hypertension artérielle, l'équilibre glycémique, l'obtention d'un poids idéal, la pratique régulière d'une activité physique, le contrôle des facteurs de stress dans leur mode de vie, et le respect d'une hygiène alimentaire. Il faut leur conseiller un suivi régulier car en contrôlant ces facteurs de risque, on peut améliorer la qualité de vie et donc la survie à long terme des patients (70). Les patients DT2 présentant le plus souvent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire que le diabète, reçoivent habituellement déjà, pour la plupart, ces informations associées à un traitement médical adapté au contrôle spécifique de leurs facteurs de risque.

Une fois que les patients atteints d'IMS sont ciblés via un dépistage rigoureux, le renforcement du traitement médical afin qu'il soit dit optimal, permet la réduction de la mortalité et de la survenue d'évènements coronariens, par l'ajout d'un antiagrégant plaquettaire, ou d'un hypolipémiant (71), voire d'un ralentisseur de la fréquence cardiaque dans une population chez laquelle la neuropathie végétative peut induire une tachycardie sinusale aux effets pro-athéromateux. En effet, il est reconnu qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 70 battements par minute dans une population de patients DT2 coronariens, donc dépistée, est un marqueur prédictif puissant d'évènements cardiovasculaires (72). L'intérêt du dépistage de l'IMS apparaît ainsi pertinent afin d'adapter, entre autres, la fréquence cardiaque. Le bénéfice d'une correction intensive des facteurs de risque est bien démontré chez le patient diabétique dans l'étude STENO 2 (73), avec notamment l'ajout de bloqueur du système rénine-angiotensine en cas de microalbuminurie et d'aspirine à faible dose en prévention primaire, ce qui confirme le bénéfice potentiel du dépistage de l'IMS.

Concernant les traitements antidiabétiques, la Food and Drug Administration (FDA) a publié en 2008 une ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la réalisation d'essais sur les résultats cardiovasculaires pour tous les nouveaux médicaments pour le traitement du DT2 dans un contexte de risque cardiovasculaire accru (74). Des études récemment publiées ont fourni des données supplémentaires sur les effets cardiovasculaires de certains médicaments antidiabétiques chez les patients atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire (46). Plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés de grande envergure font état d'une réduction statistiquement significative des évènements cardiovasculaires pour deux des inhibiteurs des SGLT2 (Sodium/Glucose

cotransporteur 2) approuvés par la FDA (empagliflozine et canagliflozine) et trois analogues du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) (liraglutide, albiglutide [cet agent a toutefois été retiré du marché pour des raisons commerciales] et semaglutide [risque moindre d'événements cardiovasculaires dans un essai clinique de taille moyenne mais non utilisé comme un essai cardiovasculaire]). Dans ces essais, la majorité, sinon la totalité, des patients de l'essai présentait une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Les essais sur l'empagliflozine et le liraglutide ont également montré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire. L'exenatide, administré une fois par semaine, n'a pas entraîné de réduction statistiquement significative des événements cardiovasculaires indésirables majeurs ou de la mortalité cardiovasculaire, mais a entraîné une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues. Les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs des SGLT2, bien que ces derniers ne soient pas encore disponibles en France, ont un rôle dans l'amélioration de l'équilibre glycémique et sont recommandés chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire d'après les dernières directives de l'ADA (46). Ainsi, un dépistage positif de l'IMS permet l'introduction de ces traitements chez une population ciblée.

L'intérêt de l'activité physique chez le patient coronarien stable n'est plus à démontrer. Dans une étude randomisée dans une population ayant une insuffisance coronarienne stable, dont 20 % de la population était diabétique, le bénéfice d'un programme de réentraînement (20 minutes d'ergométrie à vélo par jour) était supérieur sur la survie sans événements, à une revascularisation coronaire percutanée (88% contre 70%, $p = 0,023$) (75). Chez le patient diabétique, la réadaptation physique permet une diminution de l'insulinorésistance, une réduction du stress oxydant, une amélioration de la fonction des cellules bêta du pancréas et de la vasodilatation endothélium-dépendante, et surtout une réduction de la pression artérielle, du taux de LDLc et une augmentation du taux de HDLc.

L'intérêt croissant des stratégies médicamenteuses et du rôle de la réadaptation à l'exercice incitent à promouvoir le dépistage de l'IMS.

b) Arguments contre le dépistage de l'IMS

Cependant, l'intérêt du dépistage de l'IMS est controversé et plusieurs études remettent en cause son utilité concernant la prévention dans la survenue d'évènements

cardiovasculaires. L'étude DIAD publiée en 2009 (76), démontre l'absence de bénéfice pronostique d'un dépistage scintigraphique systématique versus l'absence de dépistage dans une cohorte prospective randomisée de 1.123 patients DT2 sans coronaropathie connue (2,7 % d'évènements primaires dans le groupe dépisté versus 3%) (HR 0,88 ; IC 95% [0,44 - 1,88]). L'IMS chez les patients diabétiques serait liée à une dysfonction endothéliale et sa valeur prédictive de sténose coronaire significative n'est que de 30 à 60 %. Il faut cependant souligner le faible taux de coronarographies réalisées à la suite des scintigraphies positives dans cette étude et le fait que la population était à faible risque cardiovasculaire (25 % avaient une microalbuminurie ou une protéinurie, et la durée moyenne du diabète était de 8-9 ans).

Les résultats de DIAD ont par la suite été confirmés par l'étude DYNAMIT en 2011, malgré son manque de puissance et les difficultés de recrutement qui ont entraîné l'arrêt prématuré de l'étude (77).

L'étude COURAGE limite également la promotion du dépistage en affirmant que chez les patients présentant une coronaropathie stable, l'intervention coronarienne percutanée ne réduit pas le risque de décès, d'IDM ou d'autres évènements cardiovasculaires majeurs lorsqu'elle a été ajoutée au traitement médical optimal, en sachant que seulement 34% des patients étaient diabétiques, et que les patients présentant une sténose du tronc commun ou un athérome tritronculaire avec une sévère dysfonction ventriculaire gauche étaient exclus (78).

L'étude BARI-2D vient également conforter cette idée : après 5 ans de suivi, il n'est pas mis en évidence de différence concernant la mortalité, ni les évènements majeurs (décès, IDM, AVC) entre le groupe revascularisé en première intention et celui traité par traitement médical seul chez 2.285 patients atteints à la fois de DT2 et de cardiopathie ischémique stable, cependant après exclusion des patients présentant un haut risque d'IDM avec nécessité d'une revascularisation immédiate (79). Ce point est en revanche nuancé en ce qui concerne la stratégie de revascularisation, et est repris dans l'étude FREEDOM incluant plus de 1.900 patients multitronculaires, qui plaidait en faveur d'une stratégie de revascularisation par PAC chez les diabétiques multitronculaires plutôt qu'une revascularisation percutanée dans la survenue d'évènements majeurs ($p = 0,005$) (80). Ainsi, il est donc probable que l'étendue de l'ischémie dans ce groupe soit supérieure à celle d'un groupe monotrunculaire ou que les lésions distales soient prépondérantes et donc non accessibles par une stratégie de revascularisation percutanée ciblant les vaisseaux de plus gros diamètre.

L'étude DADDY-D (81) publiée en 2015, intégrant les deux problématiques, le dépistage et la revascularisation des coronaropathies silencieuses chez les patients diabétiques, n'a pas non plus réussi à démontrer une réduction significative des évènements

cardiaques, dans laquelle 520 patients diabétiques sans coronaropathie connue ont été randomisés pour subir une épreuve d'effort suivi, au besoin, d'une revascularisation. Après un suivi moyen de 3,6 ans, il n'y avait aucune différence sur la réduction de la mortalité cardiaque ou du nombre d'IDM non fatal (HR 0,85 ; IC 95 % [0,39-1,83] ; $p = 0,678$).

Comme démontré précédemment, les anomalies de l'hémostase chez le patient diabétique favorisent la thrombose sur rupture de plaque, ce qui explique le risque d'IDM en l'absence de sténose coronaire significative. Il est donc possible d'avoir chez le patient diabétique une épreuve d'effort positive ou un défaut perfusionnel scintigraphique parfois significatif, sans sténose coronaire significative, ou à l'inverse, un IDM survenant chez un patient diabétique avec une épreuve d'effort négative.

Enfin, les analyses coût-efficacité n'ont pas, elles non plus, favorisé les procédures d'intervention dans des essais randomisés (82,83).

c) Synthèse des arguments

Bien que dans le cadre d'un SCA, les preuves soient admises qu'une approche invasive utilisant la revascularisation coronarienne a un avantage sur le plan de la morbidité et de la mortalité (84), la stratégie optimale pour la détection et la gestion des coronaropathies chez les personnes stables et asymptomatiques est donc peu claire (85). La mesure dans laquelle la revascularisation de routine réduit la mortalité et la survenue d'IDM, ou améliore la qualité de vie des patients atteints d'une cardiopathie ischémique stable, en plus de la thérapie médicale optimale représente aujourd'hui une grande incertitude (71).

Par ailleurs, même si les bénéfices de la revascularisation coronaire percutanée dans le cadre d'une coronaropathie stable et silencieuse ne semblent pas être démontrés, il faut néanmoins rappeler que la stratification du risque coronarien ne doit pas s'entreprendre dans le seul but de la réalisation d'une coronarographie, voire d'une angioplastie, mais surtout permettre de renforcer ou d'introduire si besoin un traitement médical optimisé et d'organiser une surveillance adéquate.

Il reste important de dépister les patients pour lesquels la chirurgie coronaire permet une réduction du taux de décès. Il semble fondamental de prendre en compte la notion d'étendue de l'ischémie myocardique, grâce aux techniques non invasives de dépistage que sont la scintigraphie et l'échocardiographie de stress, mais aussi de la performance d'effort

réalisée. Les recommandations de l'ESC publiées en 2013 ont fixé une étendue de l'ischémie à 10 % du ventricule gauche pour retenir l'indication d'une revascularisation, mais également en cas de sténose du tronc commun ou d'athérome pluritronculaire avec dysfonction ventriculaire gauche (86). En justifiant la réalisation d'un dépistage de l'IMS dans une population de DT2 considérée à haut risque, la réalisation d'une coronarographie ne devrait être décidée qu'en cas de bénéfice escompté d'un geste de revascularisation, c'est à dire si et seulement si l'étendue de l'ischémie est supérieure à 10 % de la masse ventriculaire gauche et pour une capacité d'effort abaissée. Les dernières recommandations de l'ESC/EACTS (87) en 2018 suggèrent que les lésions coronaires jugées intermédiaires d'un point de vue angiographique, chez les patients bénéficiant d'une coronarographie pour une ischémie silencieuse ou un angor stable, doivent conduire à une revascularisation seulement s'il existe une preuve d'ischémie par un test non invasif, une FFR, ou une IFR (Instantaneous wave-free ratio). Le Syntax Score (*Annexe 2*) apparaît comme un élément indispensable dans le choix de la stratégie de revascularisation, celui-ci permettant de décrire la complexité de l'anatomie coronaire et d'évaluer la morbi-mortalité à long terme en post-angioplastie.

Cette grande variabilité souligne la faible rentabilité d'un dépistage systématique de l'IMS chez tout patient diabétique et met en lumière la nécessité d'une sélection préalable rigoureuse des patients à partir de l'évaluation du risque cardiovasculaire global de chaque patient diabétique.

En conséquences, le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques visant à détecter les maladies coronariennes précoces a fait l'objet de multiples recommandations.

7. Historique des recommandations du dépistage

En février 1998, l'American Diabetes Association (ADA) a réuni un conseil d'experts afin de proposer des attitudes consensuelles dans une série de situations se rapportant à la maladie coronarienne chez le sujet diabétique (88). Chez le sujet asymptomatique, le conseil de dépistage s'est principalement focalisé sur la somme des facteurs de risque cardiovasculaire, sur l'électrocardiogramme (ECG) de repos et sur l'existence éventuelle de maladies vasculaires athéromateuses extracoronaires (*Tableau D*).

Tableau D. Indications de dépistage de l'insuffisance coronarienne selon l'ADA (1998)

Le dépistage est recommandé chez les patients suivants :

- Symptômes cardiaques typiques ou atypiques
- Electrocardiogramme de repos suggestif d'ischémie ou de nécrose
- Artériopathie périphérique ou carotidienne
- Mode de vie sédentaire, âge \geq 35 ans et reprise d'une activité physique importante
- Deux ou plus de deux facteurs de risque repris ci-dessous associés au diabète :
 - Cholestérol total \geq 6,2 mmol/l, LDL \geq 4,1 mmol/l, HDL $<$ 0,9 mmol/l
 - Pression artérielle $>$ 140/90 mmHg
 - Tabagisme
 - Histoire familiale de coronaropathie précoce
 - Microalbuminurie ou macroalbuminurie positive

En 2004, un conseil d'experts de la Société Française de Cardiologie (SFC) et de l'Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) a rédigé des recommandations conjointes concernant le dépistage de l'IMS chez le sujet diabétique (63). Ces recommandations sont fort semblables à celles émises par les experts de l'ADA (*Tableau E*). Cependant, la dimension de l'âge est prise en compte : en effet, un âge supérieur à 60 ans est associé à une prévalence élevée d'IMS (15). De plus, l'ancienneté du diabète est un facteur indispensable à prendre en compte dans la stratification du risque coronarien.

Tableau E. Indications de dépistage d'ischémie myocardique silencieuse selon la SFC et l'ALFEDIAM (2004)

- ▮ Patient diabétique de type 2 âgé de plus de 60 ans ou ayant un diabète reconnu depuis plus de 10 ans et ayant au moins deux facteurs de risque traditionnels parmi les suivants :
 - dyslipidémie avec cholestérol total $>$ 2,5 g/L et/ou cholestérol LDL $>$ 1,6 g/L, cholestérol HDL $<$ 0,35 g/L, triglycérides $>$ 2 g/L et/ou traitement hypolipidémiant* ;
 - pression artérielle $>$ 140/90 mmHg ou traitement hypotenseur ;
 - tabagisme actif ou interrompu depuis moins de trois ans ;
 - accident cardiovasculaire majeur avant l'âge de 60 ans dans la parenté du premier degré.
 - ▮ Patient diabétique de type 1 âgé de plus de 45 ans et traité depuis plus de 15 ans et ayant au moins deux autres facteurs de risque traditionnels.
 - ▮ Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quels que soient l'âge ou le niveau des facteurs de risque traditionnels
 - soit une artériopathie des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien ;
 - soit une protéinurie.
 - ▮ Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quel que soit l'âge, une micro-albuminurie avec au moins deux autres facteurs de risque traditionnels.
 - ▮ Reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire âgé de plus de 45 ans.
- * : prescrit dans le cadre d'une dyslipidémie et non dans celui de la seule prévention primaire.

Ces recommandations se basent sur une opinion d'experts en l'absence d'études prospectives randomisées disponibles à ce moment. Au cours des dix années écoulées depuis la parution du consensus de l'ADA, plusieurs études ont été menées concernant le dépistage de la maladie coronarienne chez le sujet diabétique asymptomatique. Ces études ne démontrent pas la validité des critères de sélection de dépistage de 1998 (89,90).

Suite à ces nouvelles études, l'ADA a réuni un groupe d'experts en 2010 pour revisiter la question du dépistage de la coronaropathie chez les patients diabétiques (2). Les candidats aux tests d'ischémie sont ceux qui présentent 1) des symptômes cardiaques typiques ou atypiques et 2) un ECG anormal au repos, rappelant que le dépistage des patients asymptomatiques et sans anomalie ECG n'a pas montré de bénéfice clinique. Le dépistage des patients asymptomatiques demeure controversé, d'après l'ADA, d'autant plus que le traitement médical intensif, indiqué chez les patients diabétiques présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, de plus en plus fondé sur des données probantes, permet d'obtenir les mêmes résultats que la revascularisation invasive, telles que citées dans le paragraphe précédent.

Cette position de l'ADA fait toutefois l'objet d'un débat et n'est pas soutenue par les recommandations européennes de 2013 (3), suggérant le dépistage de l'IMS chez les patients à haut risque (recommandation de classe IIb) (*Tableau F*). Elles précisent que les caractéristiques des patients devant subir un dépistage de la maladie coronarienne doivent être mieux définies (91), afin de pouvoir tirer un bénéfice d'un traitement spécifique. Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour appuyer le dépistage de l'IMS chez tous les patients à haut risque présentant un diabète. Le dépistage peut être effectué chez les patients à risque particulièrement élevé, comme ceux qui présentent des signes d'artériopathie périphérique, un SCC élevé ou qui présentent une protéinurie, et chez ceux qui souhaitent entreprendre un programme vigoureux d'exercice physique (92).

Tableau F. *Recommandations ESC pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (2013)*

Cardiovascular risk assessment in diabetes			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
It should be considered to classify patients with DM as at very high or high risk for CVD depending on the presence of concomitant risk factor and target organ damage.	IIa	C	-
It is not recommended to assess the risk for CVD in patients with DM based on risk scores developed for the general population.	III	C	-
It is indicated to estimate the urinary albumin excretion rate when performing risk stratification in patients with DM.	I	B	113
Screening for silent myocardial ischaemia may be considered in selected high risk patients with DM.	IIb	C	-

CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting levels of evidence.

Selon les dernières recommandations de l'ESC en 2016, la prévention des maladies cardiovasculaires chez un individu doit être adaptée à son risque cardiovasculaire total : plus le risque est élevé, plus l'action devrait être intense (57). Le diagramme SCORE (*Annexe I*), qui estime le risque de maladies cardiovasculaires mortelles sur 10 ans, est recommandé pour l'évaluation des risques dans la population générale ; il peut aider à prendre des décisions de gestion logique, et à éviter, à la fois, des traitements insuffisants ou excessifs. Chez les patients diabétiques, l'utilisation de l'index SCORE est discutable étant donné que la présence du diabète fait de cette population une population à risque cardiovasculaire très élevé dès lors que le diabète est compliqué d'une atteinte d'organe (cardiopathie ischémique, autre maladie cardiovasculaire, néphropathie protéinurique, rétinopathie sévère), ou lorsqu'il est associé à un autre facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme actif, dyslipidémie, hypertension artérielle). Les patients diabétiques sans atteinte d'organe cible, et sans autre facteur de risque ont un risque cardiovasculaire élevé hormis les jeunes patients DT1 sans autre facteur de risque majeur qui peuvent être considérés comme à risque modéré ou faible (*Tableau G*).

Tableau G. Catégories de risque cardiovasculaire selon l'ESC dont les patients diabétiques (2016)

Very high-risk	Subjects with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension. • Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥10%.
High-risk	Subjects with: <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. • Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥5% and <10%.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
Low-risk	SCORE <1%.

ACS = acute coronary syndrome; AMI = acute myocardial infarction; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; PAD = peripheral artery disease; SCORE = systematic coronary risk estimation; TIA = transient ischaemic attack.

Les dernières recommandations de l'ADA de 2018 et 2019 (91,60) restent fidèles à elles-mêmes depuis 2010, en envisageant la réalisation d'explorations coronaires non invasives chez ceux qui présentent 1) des symptômes cardiaques typiques ou atypiques (par exemple : dyspnée inexpliquée, malaise thoracique) ou une maladie vasculaire associée (telle que sténose carotidienne, accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)) et 2) un ECG anormal au repos (*Tableau H*). L'épreuve d'effort avec ou sans échocardiographie peut être utilisée comme test initial. Chez les patients diabétiques de plus de 40 ans, la mesure du SCC est également appropriée pour l'évaluation du risque cardiovasculaire. L'échocardiographie de stress ou la scintigraphie myocardique devraient être envisagées chez ceux dont les anomalies à l'ECG de repos empêchent la réalisation d'une épreuve d'effort (par exemple : bloc de branche gauche ou anomalie du segment ST), ou chez ceux qui sont dans l'incapacité physique de réaliser une épreuve d'effort.

De plus, le dépistage des patients diabétiques asymptomatiques présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire n'est pas recommandé par l'ADA en partie, parce que ces patients à risque élevé devraient déjà recevoir un traitement médical intensif qui offre des avantages semblables à ceux de la revascularisation invasive d'après les études précédemment citées (78,79).

Tableau H. *Recommandations de dépistage de la maladie coronarienne de l'ADA (2018 et 2019)*

<i>Recommendations</i>
<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recommended as it does not improve outcomes as long as atherosclerotic cardiovascular disease risk factors are treated. A • Consider investigations for coronary artery disease in the presence of any of the following: atypical cardiac symptoms (e.g., unexplained dyspnea, chest discomfort); signs or symptoms of associated vascular disease including carotid bruits, transient ischemic attack, stroke, claudication, or peripheral arterial disease; or electrocardiogram abnormalities (e.g., Q waves). E

Bien que les recommandations des grandes organisations scientifiques varient quant à l'approche optimale du dépistage des coronaropathies, aucune directive de recommandation ni de déclaration de consensus ne préconise le dépistage universel.

Les patients diabétiques doivent bénéficier d'un ECG annuel. En revanche, les explorations cardiologiques fonctionnelles doivent être limitées aux patients présentant un très haut risque cardiovasculaire pour lesquels une optimisation du traitement médical ou un geste de revascularisation aurait un bénéfice avéré.

Par conséquent, le dépistage visant à repérer les patients diabétiques présentant une IMS doit être davantage stratifié, en s'interrogeant sur le rôle des tests ischémiques dans une stratégie médicale ou de revascularisation future. Des moyens fiables à moindre coût, tels que des biomarqueurs cardiaques sont étudiés depuis quelques années, dans plusieurs populations permettant de stratifier de manière biologique les patients présentant un haut risque cardiovasculaire, pour améliorer la prédiction des risques, tout en évitant la surconsommation d'examens complémentaires.

III. La Troponine cardiaque

Les biomarqueurs cardiaques, découverts dans les années 1950, puis introduits dans la pratique clinique dans les années 1990, correspondent à certaines protéines libérées par les myocytes cardiaques nécrotiques en cas d'IDM. Plusieurs années plus tard, les biomarqueurs cardiaques, dont la troponine cardiaque, sont devenus le centre d'un engouement concernant leur utilité dans l'amélioration de la stratification du risque cardiovasculaire, grâce à l'amélioration des techniques de dosage, de plus en plus sensibles.

1. Définitions

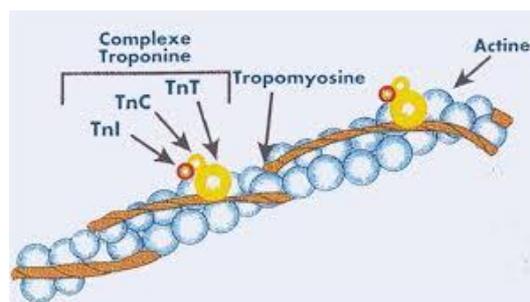
Marqueur biologique ou biomarqueur : caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques, normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique (94).

Troponines : protéines structurelles du système contractile des myocytes qui régulent l'activité du muscle (strié ou cardiaque) en fonction du calcium intracellulaire. Elles sont constituées de trois sous-unités : la troponine T, la troponine C et la troponine I (95).

2. Physiologie

Les troponines constituent un complexe macromoléculaire avec l'actine et la tropomyosine. La sous-unité C de la troponine possède des sites de fixation du calcium, la sous-unité T permet de relier la molécule de troponine à une extrémité de la tropomyosine, et la sous-unité I se fixe à la tropomyosine, l'actine, et aux deux autres sous-unités de la troponine. Les complexes troponine-tropomyosine se répètent sur toute la longueur du filament fin avec une périodicité correspondant à 7 fois le diamètre de l'actine (*Figure 8*).

Figure 8. *Le complexe Troponine-Tropomyosine-Actine*



La striation des filaments contractiles d'actine et de myosine, disposés longitudinalement, forme le sarcomère, l'unité de contraction élémentaire du muscle.

La tropomyosine bloque les sites de liaison de l'actine et de la myosine, alors que la troponine est responsable de la régulation cytoplasmique de la contraction musculaire :

- La troponine C possède des sites de fixation pour le calcium et le magnésium nécessaires à la contraction musculaire. Elle ne possède qu'une seule isoforme commune à tous les muscles striés et n'a pas d'intérêt en cardiologie.
- La troponine T se lie à la tropomyosine et à la troponine C. Elle possède 2 isoformes codées par des gènes différents : un pour les muscles striés et un pour le myocarde : la troponine cardiaque T (cTnT).
- La troponine I intervient dans le contrôle de la contractilité musculaire (activité inhibitrice de l'activité ATPasique de la myosine). Elle se fixe à la tropomyosine, l'actine, et à la troponine T et C. Elle possède aussi 3 isoformes possédant des séquences peptidiques spécifiques, dont la troponine cardiaque I (cTnI) dans le myocarde.

Dans le cardiomyocyte, il existe deux pools de troponine, qu'il s'agisse de la troponine T ou I : un premier pool de troponine libre dans le cytosol ou « pool soluble » et un deuxième pool correspondant à la troponine associée aux protéines du système contractile.

Seules les isoformes cardiaques des troponines T et I ont un intérêt en cardiologie. Ce sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques et représentent le « gold standard » du diagnostic et du pronostic des SCA.

3. Méthode de dosage

Le prélèvement se fait sur sang veineux ou artériel dans un tube hépariné ou anticoagulé pour chélater le calcium et faciliter la dissociation des complexes troponines afin d'augmenter le taux de troponine libre.

Une fois le prélèvement réalisé, les conditions d'acheminement au laboratoire doivent être standardisées pour permettre la stabilité de l'échantillon. Le transport doit être fait le plus rapidement possible après le prélèvement et celui-ci doit être conservé à une température de 2 à 8°C en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation qui précède l'analyse. La stabilité est assurée pendant environ 24 heures entre 2 et 8°C, et pendant 12 mois à -20°C, selon les techniques.

L'ensemble des techniques de dosage repose sur des dosages de type ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) avec un ou deux anticorps de capture et un anticorps de révélation avec un composé fluorescent. Ces analyses ne sont pas standardisées, mais un étalon international a été défini (complexe ternaire TnI-TnT-TnC). La grande hétérogénéité des résultats de dosage est expliquée par plusieurs raisons : hétérogénéité des formes circulantes, absence d'homogénéité des épitopes reconnus par les différents dosages, différences entre calibrants, technologies différentes, interférences analytiques, etc (95).

Les dosages des troponines n'étant pas standardisés, il est déconseillé d'utiliser alternativement des techniques différentes, surtout en cas de suivi des patients. Le seuil décisionnel (99^{ème} percentile d'une population de référence) est défini pour chaque méthode de dosage et est une donnée propre du test. La troponine I et la troponine T sont également produites dans les muscles squelettiques, mais leurs isoformes présentent d'importantes différences qui permettent aux tests diagnostiques de distinguer les protéines dérivées des myocytes squelettiques et cardiaques.

Depuis, des techniques de dosage dites « ultrasensibles ou hypersensibles » de la troponine ont été commercialisées : elles détecteraient le pool cytosolique représentant 3 à 8% de la troponine dans les cardiomyocytes. Ce terme fait spécifiquement référence à deux caractéristiques de performance d'un test (96). Premièrement, le dosage doit avoir une imprécision maximale (ou coefficient de variation (CV)) de 10 % à la limite supérieure de la normale, qui est définie par consensus comme le 99^{ème} percentile dans une population de référence (la limite supérieure de référence). Deuxièmement, un test de haute sensibilité est

un test capable de mesurer des concentrations de troponine cardiaque inférieures au 99^{ème} percentile établies pour ce test, mais supérieures à la limite de détection du test, chez au moins la moitié des individus sains.

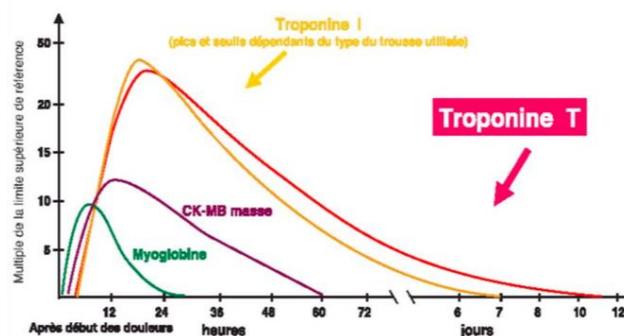
Ces nouvelles techniques auraient une meilleure fiabilité analytique dans les valeurs basses, là où le dosage de la troponine cardiaque peut avoir une valeur décisionnelle, et permettraient une détection plus fréquente de petites variations de ce marqueur.

4. Physiopathologie

Dès la phase d'ischémie myocardique, la protéolyse des troponines I et T par des enzymes de type caspase, calpaine-I et métalloprotéase débute.

Après une ischémie myocardique, avec ou sans nécrose, les taux de cTnT et cTnI s'élèvent après 2 à 4 heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14^{ème} heure et restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de 10 jours pour la troponine T. La cinétique de la cTnT est biphasique, avec un second pic 4 jours environ après l'IDM. Celui-ci est moins élevé, mais plus durable que le premier. Celle de la cTnI est plus brève, monophasique dans deux tiers des cas et de concentration plus faible (95) (Figure 9). La durée de l'élévation est en relation avec la taille de l'infarctus : si la nécrose est peu entendue, le dosage de la cTnT reste positif jusqu'au 7^{ème} jour, alors qu'il peut rester élevé jusqu'à 21 jours après le début de la nécrose dans les formes étendues.

Figure 9. Cinétique des marqueurs après un infarctus du myocarde



Les nouveaux dosages de troponine dits ultrasensibles ou hypersensibles (hs) permettent une détection plus précoce de la troponine, dès la 2^{ème} heure après le début de la douleur. La troponine hypersensible permet un diagnostic plus précoce : la troponine

cardiaque « conventionnelle » est habituellement dosée au moment de l'admission (T0) et à T6h ; alors qu'avec la troponine cardiaque « hypersensible », les mêmes résultats sont obtenus à T0 et à T3h, en termes d'évènements cliniques, et elle peut être mesurée à des concentrations environ 10 fois plus faibles qu'avec les dosages conventionnels.

La cTnT et la cTnI sont des biomarqueurs bien établis pour le diagnostic et la stratification du risque chez les patients présentant un SCA. Les lignes directrices ne font pas de distinction entre les deux, et leur précision diagnostique est comparable pour l'IDM (97). La Troponine I ou T est donc un marqueur diagnostique et pronostique des SCA, et les nouveaux dosages hypersensibles sont désormais des marqueurs d'exclusion rapide de l'IDM (98). Depuis 2011, l'ESC recommande le dosage de la troponine cardiaque T hypersensible (hs-cTnT) ou de la troponine cardiaque I hypersensible (hs-cTnI) pour l'exclusion rapide de l'IDM (99).

Cependant, ces nouvelles techniques ultrasensibles de la troponine apportent une excellente valeur prédictive négative au détriment d'une diminution de sa valeur prédictive positive et d'une spécificité médiocre. L'utilité de ce dosage est limitée par le manque de spécificité tissulaire. L'augmentation de la troponine peut être observée dans l'évolution d'autres cardiopathies comme l'insuffisance cardiaque aiguë, la péricardite, la myocardite, la contusion myocardique, les arythmies sévères, le cœur pulmonaire aigu ou encore dans certaines atteintes non ischémiques dues aux toxicités médicamenteuses, aux chimiothérapies cardiotoxiques comme l'anthracycline, aux polytraumatismes graves, à l'hyperthyroïdie ou à l'hypothyroïdie, à un choc septique ou à une hémorragie méningée etc... (*Figure 10*).

Figure 10. Causes d'élévation de la troponine cardiaque hypersensible (96)

Table – Possible etiologies of an elevated high-sensitivity cardiac troponin. (Adapted from various sources [1,12,13].)	
Causes of acute rise/fall of cardiac troponin	Correlates of chronic troponin elevations
Acute myocardial infarction (Type 1 MI) ST segment elevation Non-ST segment elevation	Age Male sex Black race Skeletal muscle disease (e.g., inclusion body myositis)
Supply/demand mismatch (Type 2 MI) Tachyarrhythmia Severe hypertension Anemia Spasm Embolism Hypoxia Cardiogenic, hypovolemic, or septic shock Cocaine and methamphetamines	Diabetes Hypertension Left ventricular hypertrophy Renal failure Hypertrophic cardiomyopathy Chronic congestive heart failure Chronic coronary artery disease Malignancy Infiltrative diseases (e.g., amyloidosis, sarcoidosis, and hemochromatosis)
Other acute causes Cardiac contusion, heart surgery, ablation, and defibrillator shocks Acute congestive heart failure Aortic dissection Aortic valve disease Acute hemorrhagic or ischemic stroke Apical ballooning syndrome/Takotsubo cardiomyopathy Myocarditis/endocarditis Myopericarditis Rhabdomyolysis with cardiac injury Pulmonary embolism Sepsis Ablation procedures Burns, especially if affecting > 30% of body surface area Extreme exertion Cancer chemotherapy: anthracyclines and herceptin Coronary artery bypass surgery Percutaneous coronary intervention	

Bien que le manque de spécificité des tests de haute sensibilité soit une préoccupation importante lorsqu'ils sont utilisés pour diagnostiquer un IDM chez un patient souffrant de douleurs thoraciques, cette limitation est moins importante lorsque la troponine cardiaque est utilisée comme outil de stratification du risque dans une population stable.

Les récentes techniques de dosage dites hypersensibles de la troponine ont donc ouvert de nouvelles perspectives pour l'utilisation de ce marqueur avec, entre autres, un possible rôle dans le pronostic de la maladie coronarienne.

5. Intérêt en prévention secondaire

La raison pour laquelle des marqueurs cardiaques, tel que la troponine, ont été réévalués pour la stratification du risque est double. Premièrement, ces biomarqueurs sont maintenant disponibles sur une gamme de systèmes d'analyse à haut débit en temps réel, pour la prise en charge courante des patients. Le deuxième facteur est, comme cité plus haut, l'amélioration de la sensibilité, qui permet une mesure précise du taux d'exactitude à des niveaux très bas.

D'après une étude publiée en 2009 incluant 3.679 patients, suivis pendant 5,2 ans, les taux sériques décelables de hs-cTnT fournissent des informations pronostiques avec une augmentation de l'incidence des décès cardiovasculaires et de l'insuffisance cardiaque, mais pas des IDM, chez les patients présentant une coronaropathie stable (100). Il en est de même dans une étude publiée plus récemment, où le taux de hs-cTnI dans le quatrième quartile, comparativement aux trois quartiles inférieurs, était associé à l'incidence des décès cardiovasculaires ou à des cas d'insuffisance cardiaque (HR 1,84 ; IC 95% [1,30 - 2,61] ; $p < 0,001$), et il y avait une association plus faible avec l'IDM non mortel (HR 1,37 ; IC 95 % : [0,98 - 1,92] ; $p = 0,066$) (101). Outre la nécrose ou l'ischémie sévère myocardique, des mécanismes tels que l'apoptose des cellules myocardiques, et l'augmentation transitoire de la perméabilité de la paroi cellulaire des cardiomyocytes ont été proposés comme mécanismes pouvant expliquer l'augmentation de la troponine en dehors de tout SCA (102).

Des études d'imagerie telles que l'imagerie à résonance magnétique (IRM) cardiaque et le SCC, ont montré qu'une cTnT élevée était associée de manière significative à une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche, à une augmentation du SCC, à une dysfonction ventriculaire gauche et à une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (103). Chez les patients présentant des troubles vasculaires connus, l'élévation de hs-cTnT était corrélée à l'étendue des plaques présentes à la coronarographie (104) et a montré une corrélation avec la présence d'une plaque non calcifiée (105). Il a donc été suggéré qu'une rupture silencieuse et chronique de la plaque non calcifiée, associée à une microembolisation occulte pourrait expliquer ces élévations de la troponine. L'hs-cTnT pourrait servir de biomarqueur pour ces lésions coronaires « vulnérables », même dans un contexte de coronaropathie supposée stable. Ceci est conforme au concept selon lequel le remodelage des plaques est associé à un risque significativement plus élevé de développer un SCA.

Ainsi, outre leur utilisation dans le diagnostic et le pronostic du SCA, le dosage de l'hs-cTn semble jouer un rôle clé dans la stratification du risque et dans le pronostic à court et à long termes des maladies cardiovasculaires comme la maladie coronarienne stable.

6. Intérêt dans la population générale

Les nouveaux dosages de plus en plus sensibles de la troponine ont des limites de détection bien inférieures au 99^{ème} percentile d'une population de référence normale. En effet,

ces tests permettent de définir une gamme complète de valeurs dans des normales saines avec une courbe de distribution apparemment gaussienne (106). Des études ont en effet observé que des taux augmentés de hs-cTn étaient associés à des signes de dysfonctionnement ou de lésion myocardique occulte dans la population générale. Pour l'étude de Koerbin et al. (107), le dosage de la troponine chez 1.001 individus a démontré que la valeur obtenue pour la limite supérieure de la normale, autrement dit le 99^{ème} percentile, diminue progressivement pour l'hs-cTnI de 20,4 à 11,1 ng/l et pour l'hs-cTnT de 20,4 à 15,9 ng/l, lorsque sont exclus progressivement certains individus. Ces individus étaient exclus s'ils présentaient : a) sur la base de questionnaires médicaux, un antécédent d'insuffisance cardiaque, de fibrillation auriculaire, de valvulopathie cliniquement significative, de coronaropathie et/ou de traitement par des médicaments antihypertenseurs ; b) un dosage biologique de N-Terminal-pro-Brain Natriuretic (NT-proBNP) élevé ; c) sur une imagerie cardiaque, une dilatation du ventricule gauche, une fraction d'éjection inférieure à 50 %, une dyskinésie myocardique, une dysfonction diastolique avancée ou une hypertrophie du ventricule gauche. La conclusion était la même dans une étude, de conception similaire, incluant 545 patients (106). Une autre étude a révélé que l'hypertension artérielle, la masse ventriculaire gauche, la dysfonction systolique et diastolique et la coronaropathie étaient associées à des concentrations plus élevées de hs-cTnI dans la population générale (108).

Dans la suite de cette idée, certaines études ont donc constaté qu'il existait un lien entre l'élévation de la troponine hypersensible et la survenue d'évènements cardiaques. La mesure de l'hs-cTnT chez 4.221 adultes de plus de 65 ans, sans insuffisance cardiaque connue, a un instant t puis 2 à 3 ans plus tard, a révélé qu'une augmentation des taux de hs-cTnT supérieure à 50% prédisait un risque accru de décès ou d'insuffisance cardiaque, indépendamment des traditionnels facteurs de risque cardiovasculaire (109). Un taux détectable de hs-cTnT était associé à une maladie coronarienne incidente, à la mortalité et aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des individus appartenant à la population générale sans maladie cardiovasculaire connue, d'après une étude réalisée en 2011 incluant 9.698 participants âgés de 54 à 74 ans (110). Enfin, il a été démontré une corrélation positive significative entre l'élévation progressive de l'hs-cTnI et la gradation du risque d'évènements cardiovasculaires dans une cohorte écossaise de 15.340 individus (111).

Ces études sont confirmées par le consortium de cohortes européennes BiomarcCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe) comprenant plus de 74.000 hommes et femmes (HR pour un premier évènement cardiovasculaire dans le quintile

supérieur et le quintile inférieur : 1,92, IC 95 % [1,76 - 2,10] ; $p < 0,001$). Ce consortium a de plus constaté que l'hs-TnI a amélioré la prédiction du risque avec une augmentation significative de la statistique C (statistique de concordance) de 0,007 et une amélioration de l'Indice Net de Reclassification (NRI) (une mesure de la capacité à prévoir correctement un individu sur 10 ans du risque cardiovasculaire) de 4,8% quand elle est ajoutée à l'actuel modèle de prédiction du risque SCORE de la Société Européenne de Cardiologie (112). La statistique C est la méthode la plus couramment utilisée pour mesurer la discrimination. Pour les résultats binaires, la statistique C représente l'aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur, autrement dit elle peut être interprétée comme la proportion de toutes les paires de patients dont l'un a vécu l'événement et l'autre non, le patient ayant le score de risque le plus faible étant celui qui n'a pas vécu l'événement.

La conclusion est que la mesure de la troponine cardiaque (cTn) à l'aide de dosages hypersensibles (hs-cTn), détectant les niveaux de troponine dans l'intervalle de référence, pourrait être utilisée pour prédire le risque cardiovasculaire dans la population générale, ce qui permettrait d'identifier les populations à risque élevé ou les personnes atteintes de cardiopathie silencieuse.

7. Intérêt chez les patients diabétiques

Dans la cohorte Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), comprenant 15.792 membres de la population générale (113), les patients diabétiques avec une élévation de l'hs-cTnT présentaient un risque nettement plus élevé d'insuffisance cardiaque, de décès, et de maladies coronariennes à 6 ans, par rapport aux personnes sans diabète ni élévation de l'hs-cTnT.

Dans l'étude ZODIAC-37 (114), incluant 1.133 patients atteints de DT2 suivis pendant environ 11 ans, des taux élevés de hs-cTnT étaient associés à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (HR 1.30, IC 95% [1.19 - 1.42]) et de la mortalité cardiovasculaire (HR 1.33, IC 95% [1.15 - 1.53]), indépendamment des potentiels facteurs de confusion. De plus, le dosage hypersensible de la cTnT et l'excellent pronostic des patients présentant des taux indétectables évoquerait la force de l'hs-cTnT en tant que biomarqueur complémentaire potentiel de la mortalité d'origine cardiovasculaire ou non.

Dans une étude prospective publiée en 2017 (115), comprenant 1.066 hommes et femmes DT2, âgés de 60 à 75 ans en Ecosse, l'objectif était de comparer l'impact de plusieurs biomarqueurs non traditionnels dont l'hs-cTnT sur la prévision du risque cardiovasculaire, en plus des facteurs de risque traditionnels incorporés dans le score QRISK2, un score de risque cardiovasculaire à 10 ans utilisé chez les patients diabétiques au Royaume-Uni. Après 8 ans, des niveaux plus élevés de hs-cTnT et de NT-proBNP étaient associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires, indépendamment des facteurs de risque traditionnels (modèle de base). La statistique C pour le modèle de base a augmenté suite à l'ajout de biomarqueurs individuels (0,722 ; IC 95% [0,681 - 0,763]), et le plus nettement pour l'hs-cTnT (0,732 ; IC 95% [0,690 - 0,774]).

La force de ces associations conduit à identifier des stratégies de prise en charge et de traitement pouvant atténuer le risque associé à une concentration de hs-cTnT élevée chez les patients présentant un DT2.

En revanche, la réponse à la question de savoir si une intervention thérapeutique donnée offre un avantage à un patient diabétique présentant une troponine élevée est aujourd'hui incertaine.

Comme cité précédemment, l'utilité du dépistage de l'IMS est débattue chez les patients diabétiques. L'ajout de biomarqueurs supplémentaires, tel que le dosage de la troponine cardiaque hypersensible, à l'ensemble des facteurs de risque traditionnels, pourrait permettre de cibler les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé, dans le but de sélectionner ceux pour qui une optimisation du traitement médical et/ou la prescription d'autres examens/interventions cardiologiques seraient nécessaires.

I. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la mise en place du dosage systématique de la troponine cardiaque T hypersensible (hs-cTnT) dans le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques asymptomatiques au sein du CHU de Poitiers. Plus précisément, il s'agissait de comparer de manière rétrospective les résultats de la coronarographie réalisée lors de leur suivi chez les patients diabétiques asymptomatiques de manifestations coronariennes et les décès en fonction de leur dosage de troponine hypersensible à leur inclusion. Pour ceux n'ayant pas eu de coronarographie lors de leur suivi, il s'agissait de comparer leurs résultats aux différents examens de dépistage non invasifs d'IMS réalisés en fonction de la troponine hypersensible à l'inclusion.

II. Matériel et méthodes

1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle, s'intéressant aux patients diabétiques suivis dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, inclus du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2017, suivis pendant 18 mois chacun.

2. Population étudiée

Étaient inclus dans l'étude :

- les patients diabétiques, sans limite d'âge, ayant été hospitalisés dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Poitiers, soit en hospitalisation de jour soit en hospitalisation de semaine, pour le bilan des complications du diabète incluant un dosage systématique de la hs-cTnT, au cours de la période allant du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2017.

Étaient exclus de la population analysée, les patients présentant à l'inclusion :

- un antécédent connu d'insuffisance coronarienne,
- des symptômes d'un évènement de syndrome coronarien aigu (angor ou dyspnée d'effort),
- des symptômes de décompensation cardiaque aiguë,
- un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1,73 m²,
- une urgence hypertensive (PAS >180 mmHg ou PAD > 110 mmHg),
- un état de choc (PAS < 90 mmHg ou baisse de 30 mmHg par rapport à la PAS de base),
- une tachyarythmie,
- une myocardite,
- une cardiopathie structurelle (sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique, hypertrophie ventriculaire gauche),
- une dissection aortique,
- un spasme coronarien,
- une embolie pulmonaire datant de moins de 6 mois,
- une insuffisance respiratoire chronique,
- un accident vasculaire cérébral,
- une hyperthyroïdie (Thyroid Stimulating hormone ultrasensible (TSHus) < 0,2 mUI/l) ou une hypothyroïdie (TSHus > 4 mUI/l),
- une toxicité médicamenteuse de moins de 6 mois (chimiothérapie),
- ou une intervention cardiaque de moins de 6 mois (pontage, cardioversion, coronarographie, biopsie).

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la présence de lésions coronariennes authentifiées sur l'examen de référence, c'est-à-dire à la coronarographie réalisée après l'inclusion, et la conduite thérapeutique tenue dans le cadre du suivi de patients diabétiques asymptomatiques.

Les critères de jugement secondaires étaient le nombre de décès toutes causes confondues et de décès cardiovasculaires, la positivité des tests d'ischémie réalisés en routine dans le cadre du suivi de ces patients après l'inclusion mais également une analyse des pratiques de dépistage de l'IMS au CHU de Poitiers (nombre d'exams de dépistage réalisés

en routine, leur ordre de réalisation dans la stratégie de prise en charge de l'IMS, et l'analyse du temps entre l'inclusion et la réalisation du premier test d'ischémie).

4. Recueil de données

La liste de la population de l'étude a été générée par le service de direction technique des laboratoires en récupérant tous les dosages de hs-cTnT réalisés chez des patients ayant été hospitalisés, en hospitalisation de semaine ou de jour, dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2017.

Les données anamnestiques, cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies rétrospectivement par le même investigateur afin de s'assurer du bon respect des critères d'inclusion, en consultant les dossiers médicaux, via les logiciels TELEMAQUE® et CYBERLAB® du CHU de Poitiers. Certaines données ont été récupérées après appel des cardiologues ou diabétologues exerçant en ville.

Pour chaque patient, il a été relevé systématiquement :

Les caractéristiques initiales :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, Indice de Masse Corporelle (IMC) ;
- Les caractéristiques du diabète : type de diabète, durée du diabète, hémoglobine glyquée (HbA1c) à l'entrée, les classes du traitement antidiabétique (et nombres d'unités internationales si présence d'une insulinothérapie) ;
- Les complications microangiopathiques connues à l'inclusion : présence d'une rétinopathie diabétique (proliférante ou non), microalbuminurie ;
- Les facteurs de risque cardiovasculaire : pression artérielle au dynamap lors de l'hospitalisation, présence d'un tabagisme et le nombre de paquets-années s'il était précisé (était considéré comme « ex-fumeur », un patient qui n'avait pas fumé depuis au moins un an), taux de cholestérol total, de triglycérides, de HDL-cholestérol, et de LDL-cholestérol à l'inclusion ;
- Le niveau de risque cardiovasculaire selon l'outil SCORE mais interprété pour les patients diabétiques selon l'ESC 2016 (*Tableau G*) ;
- Les antécédents d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique, d'AVC, de sténose carotidienne, et d'AOMI (avec précision de la date de la découverte) ;

- La présence d'autres classes thérapeutiques à l'inclusion : antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, statine, fibrate (ou autre hypolipémiant), bêtabloquant, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA II), antihypertenseur central, ou autre antihypertenseur ;
- Les données biologiques lors du bilan d'entrée : hs-cTnT, N-Terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) (avec une norme entre 1 et 150 ng/l), Thyroid Stimulating hormone ultrasensible (TSHus) (avec une norme entre 0,2 et 4 mUI/l), le débit de filtration glomérulaire (DFG) (avec notion de traitement par épuration extra-rénale (dialyse) si c'était le cas) ;
- Les examens cardiologiques de base : L'ECG d'entrée et l'ETT la plus récente (réalisée dans l'année de l'inclusion ou au pire des cas la dernière ETT réalisée), le dernier test d'ischémie réalisé avant l'inclusion.

Les évènements après l'inclusion :

- Les examens complémentaires cardiologiques réalisés depuis l'inclusion pendant 18 mois (avec date, modalités et résultat) : SCC, scintigraphie myocardique, épreuve d'effort, échocardiographie de stress, et/ou coronarographie ;
- Le traitement réalisé suite à la coronarographie lorsqu'elle avait été faite ;
- La description de l'avis cardiologique donné à travers une consultation dans le cadre d'un suivi cardiologique, d'un examen pathologique ou après un dosage de la troponine positive ;
- L'existence d'un décès et la cause.

Les patients avaient bénéficié d'un examen et d'un interrogatoire rigoureux lors de leur venue en hospitalisation de jour ou de semaine. L'ECG sur 12 dérivations avait été réalisé le premier jour de leur hospitalisation et le bilan biologique était réalisé pendant l'hospitalisation de jour ou le lendemain de l'entrée pour les patients en hospitalisation de semaine.

L'ECG ne présentait pas de trouble de la repolarisation lorsqu'il n'y avait pas d'onde Q, ni de sus ou sous-décalage du segment ST, lorsque les ondes T n'étaient ni amples pointues et symétriques, ni négatives. Il était signalé s'il présentait un trouble de la repolarisation connu (avec l'un de signes précédemment cité) ou si un nouveau trouble de la

repolarisation était apparu depuis la dernière hospitalisation dans le service. Il était considéré comme non contributif lorsqu'il était électroentrainé par un stimulateur cardiaque, lorsqu'il y avait une fibrillation auriculaire (FA), un bloc de branche gauche (BBG), un bloc de branche droit (BBD) associé à un héli-bloc antérieur gauche (HBAG) ou lorsqu'il y avait des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Lors de leur passage, le bilan des complications du diabète était réévalué afin de connaître la date et les résultats de leurs derniers examens (dernier test d'ischémie à la recherche d'une IMS, dernier échodoppler artériel des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques à la recherche d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques, dernier fond d'œil). Le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire était également réévalué (tabagisme, bilan lipidique, prises répétées de la pression artérielle à l'aide d'un dynamap).

L'ensemble des examens cardiologiques avait été interprété par les cardiologues ou les médecins nucléaires du CHU de Poitiers.

Le SCC était mesuré à l'aide d'une tomodesitométrie multiple et le résultat indiquait un haut risque cardiovasculaire lorsqu'il était supérieur ou égal à 400 unités d'Agatston.

La scintigraphie myocardique était considérée comme positive lorsqu'il était retrouvé, après un effort maximal ou stimulation médicamenteuse, un trouble de la perfusion concernant au moins 10 % de la masse ventriculaire gauche, en pondérant ce résultat dans deux territoires particulièrement sensibles aux faux positifs : le tiers ou la moitié basale de la paroi inférieure, l'apex et la partie juxta-apicale de la paroi antérieure chez la femme en raison de l'atténuation diaphragmatique pour l'un et mammaire pour l'autre.

L'épreuve d'effort était jugée positive lorsqu'elle était démaquillée, et maximale avec des modifications de l'ECG telles qu'un sous-décalage du segment ST de type descendant ou horizontal (décrit comme discriminant lorsqu'il est ≥ 1 mm de 0,06 à 0,08 secondes après le point J), ou bien des critères de gravité rythmiques ou hémodynamiques. Contrairement au sus-décalage du segment ST, il ne permet pas de localiser le territoire ischémique.

L'échographie de stress était considérée comme positive, lorsqu'une ischémie myocardique était évoquée sur la base des critères classiques de positivité que sont l'apparition d'une hypokinésie ou d'une akinésie de 1 ou 2 segments contigus, mais également en cas de retard de contraction segmentaire ou tardokinésie.

La coronarographie était dite positive en cas de lésions coronariennes authentifiées de type sténose significative ($>70\%$ de rétrécissement de la lumière de l'artère) ou occlusion

coronaire (interruption complète du flux sanguin antérograde de l'artère coronaire). Le score SYNTAX était parfois spécifié : le risque était considéré comme faible lorsque le score était inférieur à 22, modéré lorsqu'il était entre 22 et 32 et élevé lorsqu'il était supérieur à 33.

Les patients ont ensuite été catégorisés en deux groupes, selon le résultat de leur dosage de hs-cTnT effectué à l'inclusion : « troponine non quantifiée ($<0,013 \mu\text{g/l}$) » pour le 1^{er} groupe, et « troponine quantifiée ($\geq 0,013 \mu\text{g/l}$) » pour le 2nd groupe.

5. Méthode de dosage de la Troponine hs-cTnT

Le plasma provenant d'échantillons de sang veineux à jeun prélevés au départ a été congelé. L'hs-cTnT a ensuite été mesurée à l'aide de la méthode ELISA Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne) avec l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 cobas®, et calibrée à l'aide des réactifs du fabricant de manière centralisée par le service de Biochimie du CHU de Poitiers. Les contrôles ont été utilisés avec des limites d'acceptabilité définies par le fabricant :

- Limite de détection (correspond à la concentration en analyte la plus basse détectable avec une probabilité de 95%) : $0,005 \mu\text{g/l}$.

- Limite de quantification (ou sensibilité fonctionnelle, correspond à la concentration en analyte au 99^{ème} percentile dans la population de référence, avec un CV de moins de 10%) : $0,013 \mu\text{g/l}$.

6. Protection des données et réglementation

Les patients pris en charge dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Poitiers avaient donné leur consentement écrit quant à l'utilisation anonyme de leurs données médicales dans le cadre de la recherche sur les maladies métaboliques.

La méthodologie de l'étude a été validée le 15 décembre 2018 par le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Poitiers. La déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a été effectuée le 16 mai 2019. L'inscription au registre des traitements de données du CHU de Poitiers a été réalisée auprès du délégué à la protection des

données du CHU, dans le cadre de la méthodologie de référence 004. Cette étude s'inscrit dans le cadre des études observationnelles hors loi Jardé. Aucune donnée nominative n'a été recueillie, le recueil des données s'est fait sur place, au CHU de Poitiers, sous la responsabilité du chef de service.

7. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, et analysées à l'aide d'un test de Chi2, ou d'un test de Fisher quand les effectifs étaient inférieurs à 5.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type, pour les données gaussiennes et en médiane (valeur minimale ; valeur maximale) pour les données non gaussiennes. Elles ont été comparées à l'aide d'un test d'ANOVA ou d'un test de Mann-Whitney quand les données n'étaient pas réparties de façon normale.

Le seuil de significativité était fixé à 0,05. Les données ont été recueillies sous la forme d'un fichier EXCEL (version 16.16.11 2018), et analysées via le logiciel STATVIEW® (version 5.0).

III. Résultats

Du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2017, 515 patients ont eu au moins un dosage de hs-cTnT en hospitalisation de jour et de semaine dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Poitiers, ce qui faisait au total 887 tubes prélevés.

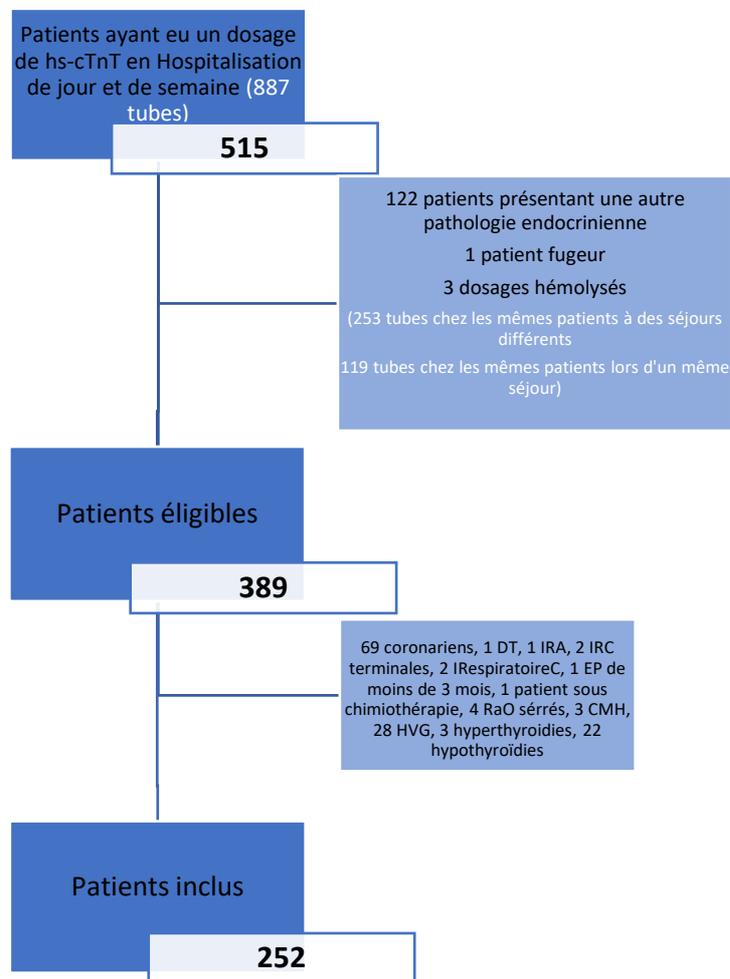
De cette liste, 389 patients étaient éligibles, après avoir retranché les dosages de hs-cTnT chez les mêmes patients lors de séjours différents, ou lors du même séjour, les dosages de hs-cTnT chez des patients qui présentaient une pathologie endocrinienne autre que le diabète, les prélèvements hémolysés, et les patients n'ayant pas pu être interrogés ni examinés le jour de l'inclusion (*Figure 11*).

Parmi les 389 patients éligibles, 252 patients correspondaient à nos critères de sélection (69 patients étaient coronariens, 1 patient présentait une douleur typique à l'inclusion, il y avait 1 cas d'insuffisance rénale aiguë, 2 d'insuffisance rénale terminale, 2 patients présentaient une insuffisance respiratoire chronique, 1 patient avait un antécédent

d'embolie pulmonaire de moins de 3 mois, 1 patient était sous chimiothérapie, 4 patients présentaient un rétrécissement aortique serré, 3 patients présentaient une cardiomyopathie hypertrophique, 28 patients avaient une hypertrophie ventriculaire gauche, 3 patients avaient une hyperthyroïdie, et 22 patients avaient une hypothyroïdie à l'inclusion).

Figure 11. Diagramme de flux

DT Douleur Thoracique ; IRA Insuffisance rénale aiguë ; IRC Insuffisance Rénale Chronique ; IRespiratoireC Insuffisance Respiratoire Chronique ; EP Embolie pulmonaire ; RaO Rétrécissement Aortique serré ; CMH Cardiomyopathie hypertrophique ; HVG Hypertrophie Ventriculaire Gauche



1. Population à l'entrée dans l'étude

a) *Données épidémiologiques*

La population était composée de 114 (45%) femmes et de 138 (55%) hommes et l'âge moyen était de $56,6 \pm 14,7$ ans (*Tableau I*). L'IMC moyen était de $30,7 \pm 7,9$ kg/m².

Dans le groupe « hs-cTnT $\geq 0,013$ µg/l », il a été objectivé significativement plus d'hommes (81%) et moins de femmes (19%) ($p < 0,0001$). Dans ce même groupe, l'âge était significativement plus élevé [$66,4 \pm 13,1$ ans contre $53,0 \pm 13,7$ ans; $p < 0,0001$] et l'IMC était significativement plus élevé [$33,6 \pm 8,4$ kg/m² contre $29,7 \pm 7,5$ kg/m²; $p = 0,0004$].

b) *Caractéristiques du diabète*

La majorité des patients présentait un DT2 (57%), ou un DT1 (27,5%), et la durée moyenne du diabète était de $15,8 \pm 11,8$ ans. L'HbA1c médian était de 7,8% (5,2 ; 16,1). Concernant le traitement antidiabétique, 203 (81%) patients étaient sous insulinothérapie, 123 (49%) sous biguanides, 39 (15%) sous analogues du GLP1, 37 (15%) sous sulfamides hypoglycémiantes, 25 (10%) sous inhibiteur de la DPP4, et 14 (6%) sous glinides, et aucun sous inhibiteurs des alphaglucosidases. Pour les patients sous insulinothérapie, leur dose médiane d'insuline basale quotidienne était de 26 UI/j (8 ; 154), et leur dose médiane d'insuline prandiale quotidienne de 19 UI/j (0 ; 156).

Dans le groupe « hs-cTnT $\geq 0,013$ µg/l », il y avait significativement plus de patients DT2 (78% contre 49% ; $p < 0,0001$). La durée du diabète, l'HbA1c et les traitements antidiabétiques n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

c) *Complications microangiopathiques*

La majorité des patients n'avait pas de rétinopathie diabétique (167 (66%)), 53 (21%) avaient une rétinopathie non proliférante et 13 (5%) avaient une rétinopathie proliférante. La microalbuminurie médiane était de 12,1 mg/l (0,3 ; 2990).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le statut rétinien des patients en fonction de leur dosage de hs-cTnT. En revanche, dans le groupe « hs-cTnT $\geq 0,013$

µg/l », la microalbuminurie était significativement plus élevée que dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l » [36,8 mg/l (0,5 ; 2990) contre 7,7 mg/l (0,3 ; 2860) ; $p<0,0001$].

d) Facteurs de risque cardiovasculaire

La population était constituée de 109 (43%) non-fumeurs, 72 (29%) fumeurs et 52 (21%) ex-fumeurs. La PAS moyenne était de 130 ± 15 mmHg, la PAD moyenne était de 74 ± 10 mmHg. Le bilan lipidique des patients objectivait un cholestérol total médian de 1,64g/l (0,68 ; 3,30), un LDLc moyen à $0,89 \pm 0,33$ g/l, un HDLc moyen à $0,49 \pm 0,18$ g/l et un taux médian de triglycérides à 1,17 g/l (0,18 ; 13,36). Le niveau de risque cardiovasculaire était majoritairement très élevé (180 (72%)), contre 46 (18%) ayant un niveau de risque élevé et 26 (10%) ayant un niveau de risque modéré.

Dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l », la PAS était significativement plus élevée [135 ± 17 mmHg contre 129 ± 13 mmHg; $p=0,0016$] ; le cholestérol total, le LDLc, et le HDLc étaient significativement plus bas [1,50g/l (0,68 ; 3,30), $0,80 \pm 0,29$ g/l, et $0,42 \pm 0,13$ g/l respectivement, contre 1,69g/l (0,75 ; 3,11), $0,92 \pm 0,34$ g/l, et $0,52 \pm 0,19$ g/l avec $p=0,001$, $p=0,01$ et $p=0,0003$]; il y avait significativement plus de patients avec un risque cardiovasculaire très élevé [60 (88%) contre 120 (65%) ; $p=0,0014$]. Il n'y avait pas de différence significative concernant le tabagisme, la PAD, et les triglycérides entre les deux groupes.

e) Antécédents cardiologiques et vasculaires

Treize (5%) patients avaient un antécédent connu d'insuffisance cardiaque, 36 (14%) avaient une AOMI, 14 (6%) avaient au moins une sténose carotidienne, et 12 (5%) avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT.

Dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l », il y avait significativement plus de patients ayant une insuffisance cardiaque connue (15% contre 2% ; $p<0,0001$), une AOMI (31 contre 8% ; $p<0,0001$), et au moins une sténose carotidienne (12% contre 4% ; $p=0,02$). Il n'y avait pas de différence concernant les antécédents d'AVC ou d'AIT dans les deux groupes.

f) Traitements hors antidiabétiques

Les patients qui prenaient au moins un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant étaient 88 (35%), avec une majorité de patients sous antiagrégant plaquettaire seul (69 (27%)). Ils prenaient majoritairement des hypolipémiants (135 (54%)), notamment sous forme de statine seule (107 (43%)). La majorité des patients avait également un traitement antihypertenseur (149 (59%)), et les antihypertenseurs les plus retrouvés étaient les IEC ou ARA II (133 (53%)), suivis des bêtabloquants (49 (19%)), des inhibiteurs calciques (50 (20%)), des diurétiques thiazidiques (46 (18%)) et enfin des antihypertenseurs centraux (6 (2%)).

Dans le groupe « $hs-cTnT \geq 0,013 \mu\text{g/l}$ », il a été objectivé une majorité de patients sous antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant (57% contre 27% ; $p < 0,0001$), ils étaient significativement plus nombreux à prendre un traitement antihypertenseur (81% contre 51% ; $p < 0,0001$), avec notamment plus d'IEC ou ARA II (74% contre 45% ; $p < 0,0001$), plus de bêtabloquants (31% contre 15% ; $p = 0,0053$), plus d'inhibiteurs calciques (32% contre 15% ; $p = 0,0025$) et plus d'antihypertenseurs centraux (6% contre 1% ; $p = 0,0267$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de patients traités par hypolipémiants dans les deux groupes, ni concernant le nombre de patients traités par diurétiques thiazidiques.

g) Autres données biologiques

La plupart des patients avait un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m² (220 (87%)), contre 30 (12%) avec un DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73m² et 2 (1%) avec un DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m². Aucun patient n'était traité par épuration extra-rénale. Le NT-proBNP médian était de 47 ng/l (5 ; 5504) et la TSHus moyenne de 1,84 ± 0,88 mUi/l.

Dans le groupe « $hs-cTnT \geq 0,013 \mu\text{g/l}$ », il y avait significativement moins de patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m² (68% contre 95% ; $p < 0,0001$), et significativement plus de patients avec un DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² (29% contre 5% ; $p < 0,0001$) ou entre 15 et 29 ml/min/1,73m² (3% contre 0% ; $p < 0,0001$). Dans ce même groupe, le biomarqueur NT-proBNP était significativement plus élevé [(160 ng/l (13 ; 5504) contre 38 ng/l (<5 ; 1164) ; $p < 0,0001$], et la TSHus était significativement plus élevée [2,14 ± 0,95 mUI/l contre 1,76 ± 0,84 mUI/l ; $p = 0,0319$].

Tableau I. Caractéristiques des patients de l'étude à l'inclusion

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Nombre	252 (100%)	184 (73%)	68 (27%)	
Age (ans)	56,6 \pm 14,7	53,0 \pm 13,7	66,4 \pm 13,1	<0,0001
Sexe				
Féminin	114 (45%)	101 (55%)	13 (19%)	<0,0001
Masculin	138 (55%)	83 (45%)	55 (81%)	<0,0001
IMC (kg/m²)	30,7 \pm 7,9	29,7 \pm 7,5	33,6 \pm 8,4	0,0004
Type de diabète				
Diabète de type 2	144 (57%)	91 (49%)	53 (78%)	
Diabète de type 1	69 (27,5%)	66 (36%)	3 (5%)	<0,0001
Indéterminé	16 (6,5%)	11 (6%)	5 (7%)	
Autres	23 (9%)	16 (9%)	7 (10%)	
Durée du diabète (ans)	15,8 \pm 11,8	14,3 \pm 11,8	16,3 \pm 11,6	0,2270
HbA1c (%)	7,8 (5,2 ; 16,1)	7,9 (5,5 ; 16,1)	7,7 (5,3 ; 13,9)	0,4773
Tabagisme*				
Fumeur	72 (29%)	59 (32%)	13 (19%)	
Ex-fumeur	52 (21%)	37 (20%)	15 (22%)	0,0679
Non-fumeur	109 (43%)	78 (42%)	31 (46%)	
Nombre de paquets-années	20 (1 ; 120)	20 (1 ; 94)	35 (8 ; 120)	0,0316
Pression artérielle systolique (mmHg)	130 \pm 15	129 \pm 13	135 \pm 17	0,0016
Pression artérielle diastolique (mmHg)	74 \pm 10	74 \pm 10	76 \pm 11	0,0963
Antécédents				
Insuffisance cardiaque	13 (5%)	3 (2%)	10 (15%)	<0,0001
AVC ou AIT	12 (5%)	7 (4%)	5 (7%)	0,2403
Sténose carotidienne**	14 (6%)	6 (3%)	8 (12%)	0,02
AOMI***	36 (14%)	15 (8%)	21 (31%)	<0,0001
Stade de la fonction rénale en DFG estimé				
Stade II (> 60 ml/min/1.73m ²)	220 (87%)	174 (95%)	46 (68%)	
Stade III (30 à 59 ml/min/1.73m ²)	30 (12%)	10 (5%)	20 (29%)	<0,0001
Stade IV (15 à 29 ml/min/1.73m ²)	2 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	
Dialyse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Micro-albuminurie (mg/l)****	12,1 (0,3 ; 2990)	7,7 (0,3 ; 2860)	36,8 (0,5 ; 2990)	<0,0001
Cholestérol total (g/l)	1,64 (0,68 ; 3,30)	1,69 (0,75 ; 3,11)	1,50 (0,68 ; 3,30)	0,0010
LDL cholestérol (g/l)	0,89 \pm 0,33	0,92 \pm 0,34	0,80 \pm 0,29	0,01
HDL cholestérol (g/l)	0,49 \pm 0,18	0,52 \pm 0,19	0,42 \pm 0,13	0,0003
Triglycérides	1,17 (0,18 ; 13,36)	1,14 (0,18 ; 7,12)	1,30 (0,46 ; 13,36)	0,0801
NT-proBNP (ng/l)*****	47 (5 ; 5504)	38 (<5 ; 1164)	160 (13 ; 5504)	<0,0001
TSHus (mUI)*****	1,84 \pm 0,88	1,76 \pm 0,84	2,14 \pm 0,95	0,0319
Rétinopathie diabétique*****				
Proliférante	13 (5%)	8 (4%)	5 (7%)	
Non proliférante	53 (21%)	38 (21%)	15 (22%)	0,2725
Absence	167 (66%)	127 (69%)	40 (59%)	
Niveau de risque cardiovasculaire				
Modéré	26 (10%)	24 (13%)	2 (3%)	
Élevé	46 (18%)	40 (22%)	6 (9%)	0,0014
Très élevé	180 (72%)	120 (65%)	60 (88%)	
Traitement antidiabétique				
Biguanides	123 (49%)	88 (48%)	35 (51%)	0,6074
Glinides	14 (6%)	8 (4%)	6 (9%)	0,1686
Sulfamides hypoglycémiantes	37 (15%)	27 (15%)	10 (15%)	0,9949
Inhibiteur des alphaglucohydrolases	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Inhibiteur DPP4	25 (10%)	19 (10%)	6 (9%)	0,7232
Analogues GLP1	39 (15%)	27 (15%)	12 (18%)	0,5624
Insuline	203 (81%)	147 (80%)	56 (82%)	0,6612
Dose insuline basale (UI/j)	26 (8 ; 154)	24 (8 ; 94)	35 (9 ; 154)	0,0084
Dose insuline prandiale (UI/j)	19 (0 ; 156)	20 (0 ; 120)	16 (0 ; 156)	0,2637
Antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants	88 (35%)	49 (27%)	39 (57%)	<0,0001
Une antiagrégation plaquettaire	69 (27%)	43 (23%)	26 (38%)	
Biantiagrégation plaquettaire	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Anticoagulant	11 (4%)	5 (3%)	6 (9%)	
Anticoagulant + antiagrégant plaquettaire	7 (3%)	1 (1%)	6 (9%)	<0,0001
Anticoagulant + 2 antiagrégants plaquettaires	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Non	164 (65%)	135 (73%)	29 (43%)	
Hypolipémiants	135 (54%)	92 (50%)	43 (63%)	0,0615
Statine seule	107 (43%)	71 (39%)	36 (53%)	
Fibrate seule	7 (3%)	7 (4%)	0 (0%)	
Statine + Ezétimibe	18 (7%)	14 (7%)	4 (6%)	
Fibrate + Ezétimibe	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (1%)	0,0096
Ezétimibe seul	2 (0,7%)	0 (0%)	2 (3%)	
Aucun	117 (46%)	92 (50%)	25 (37%)	
Traitement antihypertenseur	149 (59%)	94 (51%)	55 (81%)	<0,0001
IEC ou ARA II	133 (53%)	83 (45%)	50 (74%)	<0,0001
Bêtabloquants	49 (19%)	28 (15%)	21 (31%)	0,0053
Inhibiteurs calciques	50 (20%)	28 (15%)	22 (32%)	0,0025
Diurétiques thiazidiques	46 (18%)	32 (17%)	14 (21%)	0,5598
Antihypertenseurs d'origine central	6 (2%)	2 (1%)	4 (6%)	0,0267

Données manquantes * 19/10/9 ; **42/34/8 ; ***36/29/7 ; **** 4/1/3 ; ***** 14/7/7 ; *****105/68/37 ; *****19/11/8

Test de Chi2 pour les variables nominales. Test d'ANOVA pour les variables continues gaussiennes.

Test de Mann-Whitney pour les variables continues non gaussiennes.

Seuil de significativité à 5%.

2. Hs-cTnT et la coronarographie

a) *Lésions coronariennes authentifiées à la coronarographie*

Douze (4,7%) patients ont eu une coronarographie lors du suivi. Elle était positive, autrement dit, une ou plusieurs lésions coronariennes (sténose et/ou occlusion coronarienne) ont été objectivées chez 8 (67%) patients sur les 12. Dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l », la coronarographie était positive chez 5 (62,5%) patients contre 3 (75%) dans le groupe « hs-cTnT≥0,013 µg/l ». Cette différence n'était pas significative ($p=0,9999$) (Tableau J).

Tableau J. Nombre de patients avec une coronarographie objectivant une ou des lésions coronariennes

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Coronarographies positives	8 (67%)	5 (62,5%)	3 (75%)	0,9999

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

b) *Nature des lésions*

Chez les 12 patients ayant eu une coronarographie lors de leur suivi, 4 d'entre eux (33,5%) n'avaient pas de sténose coronarienne authentifiée, 4 (33,5%) d'entre eux avaient au moins une sténose coronarienne authentifiée, 1 (8%) avaient au moins une occlusion coronarienne authentifiée et 3 (25%) avaient au moins une sténose associée à une ou plusieurs occlusion(s) coronarienne(s).

Il n'a pas été objectivé de différence significative entre le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » et le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » concernant les résultats de la coronarographie (*Tableau K*), ni concernant le score SYNTAX (*Tableau L*).

Tableau K. Nature des lésions à la coronarographie

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Pas de sténose	4 (33,5%)	3 (37,5%)	1 (25%)	0,9999
Sténose	4 (33,5%)	2 (25%)	2 (50%)	0,8286
Occlusion	1 (8%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0,9999
Sténose + Occlusion	3 (25%)	2 (25%)	1 (25%)	0,9999

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

Tableau L. Score Syntax quand la coronarographie objectivait une sténose coronarienne

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
<22	3 (75%)	2 (66,7%)	1 (100%)	0,9999
Entre 22 et 32	1 (25%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0,9999
>33	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

Données manquantes : 4/2/2

c) Conduite thérapeutique tenue en fonction de la coronarographie

Chez les 12 patients ayant eu une coronarographie lors de leur suivi, et lorsque cette dernière objectivait au moins une lésion coronarienne, il y a eu 5 (62,5%) gestes endovasculaires avec la mise en place d'au moins un stent, 1 (12,5%) intervention chirurgicale de type « pontage aorto-coronarien » et 2 (25%) prises en charge médicales.

La répartition des conduites thérapeutiques tenues, suite à la coronarographie n'était pas significativement différentes entre les deux groupes. (*Tableau M*).

Tableau M. Conduites thérapeutiques tenues suite à une coronarographie positive

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Angioplastie + Stent	5 (62,5%)	3 (60%)	2 (66,7%)	0,9999
PAC	1 (12,5%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,7825
Traitement médical	2 (25%)	2 (40%)	0 (0%)	0,6733

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

PAC = Pontage Aorto Coronarien

3. Hs-cTnT et la mortalité

a) *Nombre des décès*

Lors du suivi de 18 mois, 5 (2%) patients sont décédés. Il y a eu significativement plus de décès dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l » que dans le groupe « hs-cTnT $<$ 0,013 μ g/l » [4 (6%) contre 1 (0,5%) ; $p=0,0286$] (*Tableau N*).

Tableau N. *Nombre de décès*

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Décès	5 (2%)	1 (0,5%)	4 (6%)	0,0286

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

b) *Nature des décès*

Il n'y a eu aucun décès de cause cardiovasculaire, 1 (20%) d'origine carcinologique, 1 (20%) par détresse respiratoire, 1 (20%) d'origine septique, et 2 (40%) d'origine inconnue. Il n'a été objectivé aucune différence significative entre les groupes concernant la nature des décès (*Tableau O*).

Tableau O. *Nature des décès*

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Cardiovasculaire	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,1718
Cancer	1 (20%)	0 (0%)	1 (25%)	
Détresse respiratoire	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	
Choc septique	1 (20%)	0 (0%)	1 (25%)	
Inconnue	2 (40%)	0 (0%)	2 (50%)	

Test de Fisher. Seuil de significativité à 5%.

4. Hs-cTnT et les examens cardiologiques de dépistage de l'IMS

a) *Électrocardiogramme*

Sur l'ECG d'entrée (*Tableau P*), la majorité des patients n'avait pas de trouble de la repolarisation à l'inclusion (201 (80%)), contre 22 (9%) qui avaient un trouble de la repolarisation connu, 6 (2%) qui avaient un nouveau trouble de la repolarisation et 23 (9%) pour lequel l'ECG était non contributif.

Les patients avec un ECG sans trouble de la repolarisation étaient significativement plus nombreux dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » que dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » [158 (86%) contre 43 (63%) ; $p < 0,0001$]. Il n'y avait pas de différence significative lorsque l'ECG objectivait des troubles de la repolarisation connus [15 (8%) contre 7 (10%) ; $p = 0,5929$], ni lorsqu'il y avait un nouveau trouble de la repolarisation [2 (1%) contre 4 (6%) ; $p = 0,08$]. Enfin, il y avait significativement plus de patients avec une « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » chez ceux qui avaient un ECG non contributif [14 (21%) contre 9 (5%) ; $p = 0,0001$].

Tableau P. Description de l'ECG d'entrée

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($< 0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Absence de trouble de la repolarisation	201 (80%)	158 (86%)	43 (63%)	<0,0001
Troubles de la repolarisation connus	22 (9%)	15 (8%)	7 (10%)	0,5929
Nouveaux troubles de la repolarisation	6 (2%)	2 (1%)	4 (6%)	0,08
Non contributifs (électroentrainé, FA, BBG, BBD+HBAG, HVG)	23 (9%)	9 (5%)	14 (21%)	0,0001

Test de Chi2 quand les effectifs >5. Test de Fisher quand les effectifs <5. Seuil de significativité à 5%.

FA = Fibrillation auriculaire ; BBG = Bloc de Branche Gauche ; BBD = Bloc de Branche droit ; HBAG = Hémibloc Antérieur Gauche ; HVG = Hypertrophie Ventriculaire Gauche

b) *Score coronaire calcique*

Soixante-quatorze (29%) patients ont eu une mesure du SCC lors du suivi. Le SCC médian était significativement plus élevé dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » que dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » [697 (0 ; 3969) contre 17 (0 ; 3021) ; $p = 0,0006$] (*Tableau Q*). Les patients présentant un SCC supérieur à 400 unités d'Agatston, autrement dit à haut risque cardiovasculaire, étaient majoritairement retrouvés dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » que dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l », et de manière significative [8 (57%) contre 8 (13%) ; $p = 0,0003$]. (*Tableau R*).

Tableau Q. SCC médian en fonction de l'hs-cTnT

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
SCC médian	36 (0 ; 3969)	17 (0 ; 3021)	697 (0 ; 3969)	0,0006

Test de Mann-Whitney. Seuil de significativité à 5%.

Tableau R. Résultats positifs des tests d'exploration coronarienne en fonction de l'hs-cTnT

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
SCC >400	16 (22%)	8 (13%)	8 (57%)	0,0003
Scintigraphies myocardiques positives*	7 (26%)	4 (29%)	3 (23%)	0,8299
Épreuves d'effort positives	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Échographies de stress positives	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0,9999

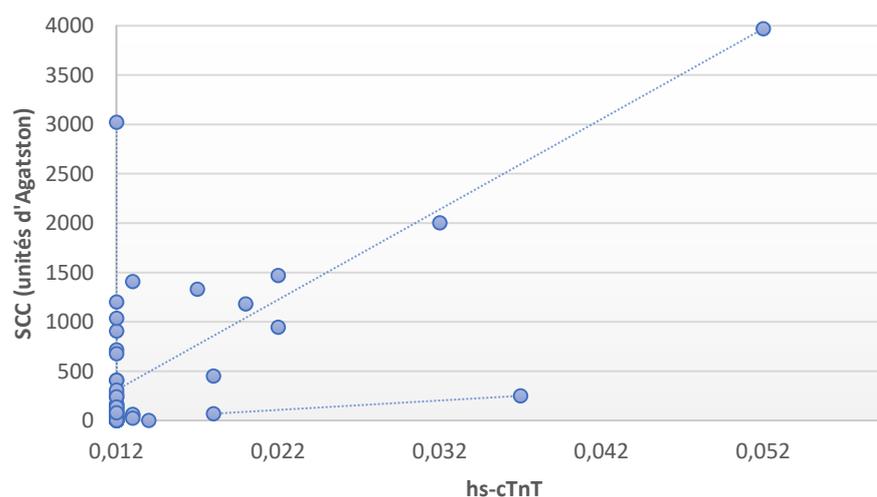
Test de Chi 2 quand les effectifs >5, test de Fisher quand les effectifs <5.

Seuil de significativité à 5%.

* hors 5/2/3 douteuses

Le coefficient de corrélation entre le taux de hs-cTnT et le SCC était de 0,668 avec $p < 0,0001$ (Figure 12).

Figure 12. Corrélation entre le SCC et l'hs-cTnT



Coefficient de corrélation : $r = 0,668$ ($p < 0,0001$)

Matrice de corrélation avec transformation de r en z de Fisher

c) *Scintigraphie myocardique de perfusion*

Sur les 27 (11%) patients ayant eu une scintigraphie myocardique lors du suivi, cette dernière était positive chez 7 (26%) patients, et douteuse chez 5 (18,5%) patients. 4 (29%) des patients présentant une scintigraphie myocardique positive, étaient classés dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l » et 3 (23%) dans le groupe « hs-cTnT≥0,013 µg/l », sans différence significative ($p=0,8299$) (Tableau R).

d) *Épreuve d'effort couplée à l'ECG*

Sur les 11 (4%) patients ayant eu une épreuve d'effort lors du suivi, aucune n'était positive (Tableau R).

e) *Échographie trans-thoracique de stress*

Chez les 8 (3%) patients ayant eu une échographie trans-thoracique de stress lors du suivi, cette dernière était positive chez 1 (12,5%) patient. Il y avait 1 (12,5%) patient dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l », et 0 (0%) patient dans le groupe « hs-cTnT≥0,013 µg/l ». Cette différence n'était pas significative ($p=0,9999$) (Tableau R).

5. Hs-cTnT et l'évaluation des pratiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS

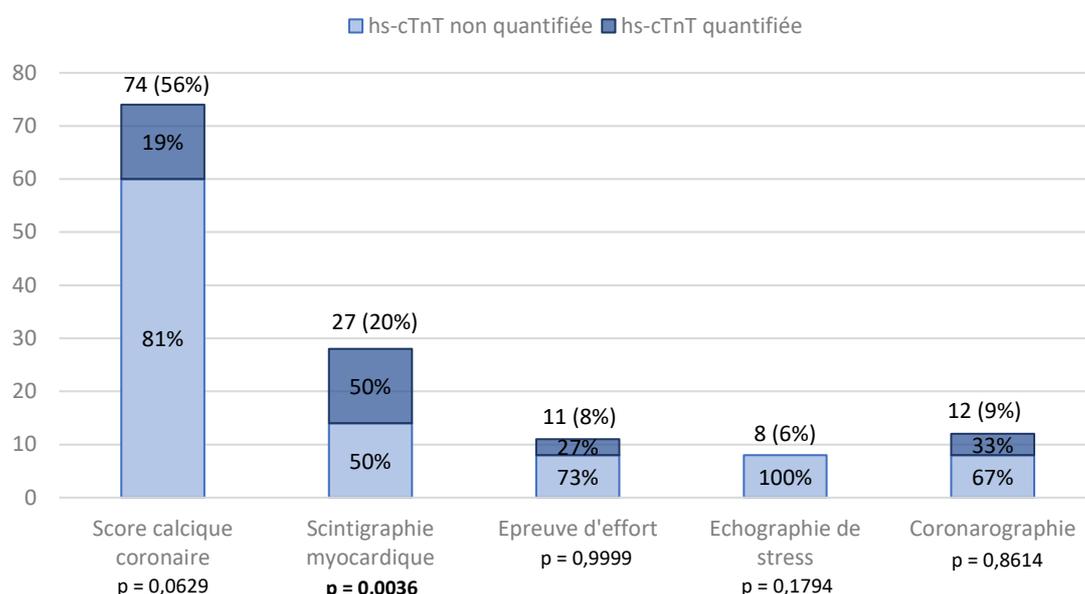
a) *Nombre d'examens d'exploration cardiologique*

Il a été réalisé 132 examens d'exploration cardiologique invasive ou non-invasive.

Le SCC était l'examen le plus réalisé dans la stratégie de dépistage de l'IMS (74 (56%)) et 81% des patients qui avaient eu un SCC avaient une hs-cTnT<0,013 µg/l à l'inclusion, comparativement au 19% de ceux qui avaient une hs-cTnT≥0,013 µg/l à l'inclusion, cette différence n'étant pas significative ($p=0,0629$) (Figure 13).

La scintigraphie myocardique était le deuxième examen le plus souvent effectué (27 (20%)), et il y avait autant de patients avec une hs-cTnT≥0,013 µg/l qu'avec une hs-cTnT<0,013 µg/l à l'inclusion (50% contre 50% ; $p=0,0036$) lorsque cet examen était réalisé (Figure 13).

Figure 13. Nombre d'examens d'exploration cardiologiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS, en fonction de l'hs-cTnT



Test de Chi 2 quand les effectifs sont >5 et Test de Fisher quand les effectifs sont <5.
Seuil de significativité à 5%.

Concernant l'épreuve d'effort (11 (8%)) et l'échographie de stress (8 (6%)): il n'y avait pas de différence significative de hs-cTnT à l'inclusion chez les patients ayant eu ces examens (73% dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l » contre 27% dans le groupe « hs-cTnT≥0,013 µg/l » avec $p=0,9999$ et respectivement 100% dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l » contre 0% dans le groupe « hs-cTnT≥0,013 µg/l » avec $p=0,1794$) (Figure 13).

Au final, le nombre de coronarographies réalisées au cours du suivi était de 12, soit 9% de l'ensemble des examens réalisés, et aucune différence significative n'a été établie en fonction du dosage de la hs-cTnT à l'inclusion ($p=0,8614$) (Figure 13).

b) Ordre de réalisation des examens cardiologiques

Durant ce suivi de 18 mois, la stratégie de dépistage de l'IMS chez les patients DT2 de notre étude a été réalisée de la manière suivante :

Dans le groupe « hs-cTnT<0,013 µg/l », tous les examens ont été réalisés en première intention. En première intention, 59 (32%) des patients ont eu un SCC, 4 (2,2%) une

scintigraphie myocardique, 6 (3,3%) une épreuve d'effort, 6 (3,3%) une échographie de stress et 2 (1,1%) une coronarographie. Dans la plupart des cas, le SCC était suivi d'une scintigraphie myocardique quand le SCC est élevé, puis d'une coronarographie, en cas de scintigraphie myocardique positive (*Figure 14*).

Dans le groupe « $hs-cTnT \geq 0,013 \mu\text{g/l}$ », il n'y a pas eu d'échographie de stress. En première intention, 14 (20,6%) des patients ont eu un SCC, 9 (13,2%) une scintigraphie myocardique, 3 (4,4%) une épreuve d'effort et 1 (1,5%) une coronarographie. Dans la plupart des cas, le SCC était suivi d'une scintigraphie myocardique quand le SCC est élevé, puis d'une coronarographie, en cas de scintigraphie myocardique positive, comme dans le cas précédent. Quand la scintigraphie myocardique était réalisée en première intention et qu'elle était positive, elle était suivie d'une coronarographie (*Figure 15*).

Figure 14. Séquence des examens cardiologiques chez les patients présentant une $hs-cTnT < 0,013 \mu\text{g/l}$

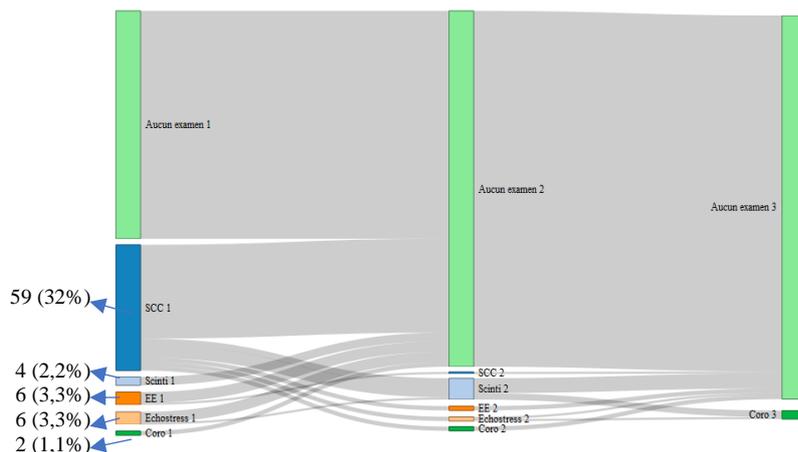
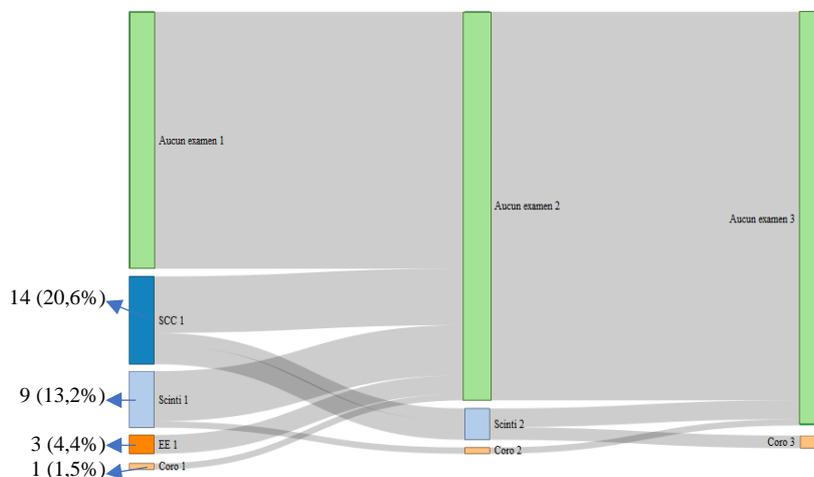


Figure 15. Séquence des examens cardiologiques chez les patients présentant une $hs-cTnT \geq 0,013 \mu\text{g/l}$



c) Temps entre l'inclusion et le premier examen d'exploration cardiaque réalisé

Le temps moyen de réalisation d'un SCC à partir de l'inclusion était de $2,5 \pm 4,4$ mois dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » contre $4,4 \pm 5,7$ mois dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l » ($p=0,17$). Le temps moyen de réalisation d'une scintigraphie myocardique à partir de l'inclusion était de $3,4 \pm 6,0$ mois dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » contre $4,3 \pm 6,0$ mois dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l » ($p=0,7870$). Le temps moyen de réalisation d'une épreuve d'effort à partir de l'inclusion était de $5,7 \pm 5,0$ mois dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » contre $3,0 \pm 3,6$ mois dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l » ($p=0,4411$). Le temps moyen de réalisation d'une échographie trans-thoracique de stress à partir de l'inclusion était de $10,5 \pm 4,8$ mois dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l », mais aucune échographie de stress n'était retrouvée dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l ». Le temps moyen de réalisation d'une coronarographie depuis l'inclusion était de $16,0 \pm 0$ mois dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » contre $2,7 \pm 3,1$ mois dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 µg/l » ($p=0,0634$). Ces différences n'étaient pas significatives (Tableau S).

Tableau S. Analyse du temps entre l'inclusion et le premier examen d'exploration cardiaque réalisée (mois)

	Tous	hs-cTnT non quantifiée ($<0.013 \mu\text{g/l}$)	hs-cTnT quantifiée ($\geq 0.013 \mu\text{g/l}$)	p Value
Score calcique coronaire	$2,9 \pm 4,7$	$2,5 \pm 4,4$	$4,4 \pm 5,7$	0,17
Scintigraphie myocardique	$4,0 \pm 5,8$	$3,4 \pm 6,0$	$4,3 \pm 6,0$	0,7870
Épreuve d'effort	$4,8 \pm 4,5$	$5,7 \pm 5,0$	$3,0 \pm 3,6$	0,4411
Échographie de stress	$10,5 \pm 4,8$	$10,5 \pm 4,8$	x	x
Coronarographie	$6,0 \pm 7,1$	$16,0 \pm 0$	$2,7 \pm 3,1$	0,0634

Test d'ANOVA. Seuil de significativité à 5%.
Valeurs en moyenne \pm DS

IV. Discussion

1. Méthode

a) Choix de la population

Bien que les études sur le dosage de hs-cTnT et son intérêt sur la prédiction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques soient réalisées pour la plupart chez une population de DT2, le dosage de l'hs-cTnT avait été dosé dans le cadre d'un bilan d'entrée

systématique chez l'ensemble des patients diabétiques. Il a donc été intéressant de conserver l'ensemble des patients diabétiques afin d'étudier la mise en place du dosage systématique de l'hs-cTnT chez l'ensemble des patients diabétiques.

2. Résultats

a) *Caractéristiques de la population*

La population de l'étude comprenait plus d'hommes que de femmes. Ils avaient un âge moyen de plus de 50 ans et un IMC moyen de plus de 30kg/m² (soit la définition de l'obésité de grade I). Dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », il y avait significativement plus d'hommes, l'âge était plus avancé et l'IMC plus important.

L'équilibre glycémique était très variable d'un patient à l'autre, étant donné que l'HbA1c variait de 5,2 à 16,1%, avec une médiane de 7,8%. Le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l » était composé de plus de patients DT2. Il n'y avait pas de différence concernant le taux d'HbA1c, la durée du diabète, ni les traitements antidiabétiques, et notamment le nombre de patients sous insulinothérapie, dans les deux groupes.

Dans les complications microangiopathiques connues, le statut rétinien n'était pas significativement différent dans les deux groupes, mais la microalbuminurie, qui est un marqueur prédictif d'évènements cardiovasculaires (116), était significativement plus élevée dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l ».

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, la population était composée majoritairement de non-fumeurs, et il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant leur statut tabagique. La pression artérielle moyenne était à l'objectif (<140/90mmHg) d'après les dernières recommandations de l'ADA (46), avec une PAS significativement plus élevée dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », sans différence sur la PAD. Le LDLc était plus bas dans le groupe possiblement en lien avec un objectif plus strict de leur LDLc étant donné la présence plus élevée d'antécédents cardiovasculaires dans ce même groupe. Le HDLc était également plus bas dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l ». Les triglycérides n'étaient pas significativement différents. Il y avait significativement plus de patients avec un risque cardiovasculaire très élevé dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l ». Étant donné que la population était constituée principalement de patients DT2, dès qu'ils présentaient une complication du diabète ou qu'ils avaient un antécédent cardiovasculaire, ils étaient classés risque « très élevé », d'après les recommandations de l'ESC de 2016 (57).

Dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », il y avait significativement plus de patients présentant un antécédent cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, AOMI, sténose carotidienne ou AVC/AIT), tout comme dans l'étude ZODIAC-37 (114), mais également dans les études réalisées dans la population générale (107–109) ce qui est en accord avec le fait que l'hs-cTnT est associée à des signes de dysfonctionnement ou de lésion vasculaire.

Le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l » avait significativement plus de patients sous antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant, antihypertenseurs, et hypolipémiants par statine ce qui est en lien avec le fait que ces patients avaient plus d'antécédents cardiovasculaires connus, et donc des objectifs plus stricts pour le bilan lipidique et la pression artérielle, et la nécessité d'introduire un traitement antiagrégant plaquettaire, dans le but d'éviter les récidives.

Dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », il y avait moins de patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² et plus de patients avec un DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73m² ou un DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73m². Ces résultats étaient attendus étant donné que la troponine cardiaque peut s'élever en raison d'une insuffisance rénale. De plus, l'insuffisance rénale, même légère (stade II) est un facteur de risque cardiovasculaire (117), ce qui est en accord avec nos résultats où les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (stade III et IV) étaient retrouvés majoritairement dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », où est également retrouvée la majorité des patients avec un risque cardiovasculaire « très élevé ». Les patients avec une insuffisance rénale terminale (stade V) étaient exclus de l'étude pour minimiser les taux élevés de troponine dus à l'insuffisance rénale très évoluée. Le biomarqueur NT-proBNP était significativement plus élevé dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », tout comme dans l'étude ZODIAC-37 (114), dans laquelle l'atténuation du NT-proBNP (marqueur de l'insuffisance cardiaque) sur la relation entre la hs-cTnT et la mortalité cardiovasculaire signifierait que les deux biomarqueurs fournissent des informations qui se chevauchent et que l'hs-cTnT a un effet dépassant l'athérosclérose.

La population ayant un taux de hs-cTnT supérieur au seuil de quantification était donc, en accord avec les études précédemment citées (107,111,114), associée à un nombre plus important de facteurs de risque cardiovasculaire (il y avait plus d'hommes, d'âge plus élevé, d'IMC plus important, plus de patients DT2 avec des antécédents cardiovasculaires, une microalbuminurie plus élevée, et un taux de NT-pro-BNP plus élevé) et donc à un risque cardiovasculaire très élevé.

b) Hs-cTnT et la coronarographie

Il n'y a pas de lien démontré entre l'hs-cTnT et les résultats de la coronarographie. L'absence de différence significative entre les deux groupes peut aussi être expliquée par le nombre insuffisant de coronarographies réalisées durant l'étude, étant donné que la période de suivi n'était que de 18 mois.

Chez les patients ayant eu une coronarographie lors de leur suivi, les différences de nature des lésions n'étaient pas significatives selon le taux de hs-c TnT. Il n'y a pas d'étude dans la littérature comparant les résultats de la coronarographie à la troponine cardiaque chez des patients diabétiques non coronariens. Dans une étude réalisée en 2017 chez des patients symptomatiques (118), il y avait une association positive entre la coronaropathie ($\geq 50\%$ sténose) telle qu'évaluée par un coroscanner et les niveaux croissants de hs-cTnI ($p < 0,001$). Dans cette étude, les caractéristiques de la coronaropathie dans cette étude (gravité de la sténose et présence de plaque vulnérable) étaient associées à des taux croissants de hs-cTnI ($p < 0,001$), ce qui pourrait suggérer une tendance à des lésions vulnérables lorsque la troponine cardiaque est plus élevée. Ces résultats sont également concordants avec une étude prospective incluant 99 patients atteints de coronaropathie soupçonnée stable (patients symptomatiques mais avec un risque faible à intermédiaire de cardiopathie ischémique) (119), dans laquelle les niveaux de hs-cTnI et de hs-cTnT étaient augmentés de façon significative selon la présence et l'étendue de la coronaropathie ($p = 0,0001$). Dans les modèles de régression logistique multivariée ajustés pour tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire et des NT-proBNP, l'hs-cTnI et l'hs-cTnT étaient toujours associées de façon significative à une coronaropathie obstructive (intervalle des odds ratios [8,3 - 32,3] ; $p < 0,02$). Il faut cependant souligner que les patients de notre étude étaient non coronariens et asymptomatiques à l'inclusion, et que durant leur suivi, 1 d'entre eux a eu une coronarographie en raison de douleurs thoraciques ou de signes atypiques, alors que les autres ont eu la coronarographie en raison d'examen(s) de dépistage positif(s). Notre étude s'intéresse donc à des patients initialement asymptomatiques et diabétiques, contrairement à ces études, qui s'intéressaient à des patients symptomatiques et coronariens, diabétiques ou non (l'étude de Ting Liu et al. comprenait 13,2% de diabétiques (118)).

Chez les patients ayant eu une coronarographie lors de leur suivi, il n'y avait pas de différence significative concernant les scores SYNTAX selon le taux de hs-cTnT. Dans une étude rétrospective incluant 1.023 patients qui avaient eu une coronarographie pour évaluation d'une cardiopathie ischémique ou comme examen préopératoire dans le cadre d'une

cardiopathie ischémique, ou d'une maladie valvulaire, en excluant les patients présentant un SCA ou un antécédent d'hémodialyse (120), les taux de hs-cTnT étaient significativement plus élevés chez les patients présentant des scores SYNTAX élevés ou intermédiaires que chez ceux présentant des scores SYNTAX faibles [$0,044 \pm 0,055 \mu\text{g/l}$ contre $0,018 \pm 0,058 \mu\text{g/l}$; $p = 0,03$]. L'analyse multivariée avait identifié le niveau de hs-cTnT et le diabète comme prédicteurs indépendants d'une coronaropathie complexe.

Certains mécanismes hypothétiques ont été signalés pour expliquer l'augmentation de la concentration sérique de l'hs-cTnT ont été signalés. Korosoglou et al. (105) ont suggéré que les perturbations silencieuses de la plaque coronarienne avec embolie dans la microcirculation myocardique peuvent causer une légère ischémie myocardique même en l'absence de SCA, et que l'hs-cTnT pourrait être un biomarqueur de ces plaques vulnérables.

L'absence de différence significative entre la présence de lésions authentifiées à la coronarographie et le taux de hs-cTnT peut être expliquée par le fait que la correspondance entre l'IMS et la (ou les) sténose(s) coronaire(s) angiographique(s) significative(s) est incertaine et non obligatoire (63). En effet, dans de courtes séries anciennes rapportées (13,16), l'exploration coronarographique d'une IMS objective la présence d'une ou plusieurs sténoses angiographiques égales ou supérieures à 70 % dans 30 à 60 % des cas. L'altération de la réserve coronaire secondaire à la micro-angiopathie intramyocardique, les troubles de la vasomotricité par dysfonction endothéliale et de l'hémostase peuvent s'associer pour rendre compte de cette discordance fonctionnelle et angiographique chez le patient diabétique. En effet, des études récentes (121) s'intéressent au dysfonctionnement coronarien microvasculaire. Le système coronarien se compose de grandes artères coronaires épiscopales, de pré-artérioles et d'artérioles qui, ensemble, régulent étroitement le flux sanguin coronarien. Le dysfonctionnement coronarien microvasculaire peut présenter des symptômes évoquant une coronaropathie, souvent en l'absence d'une coronaropathie épiscopale obstructive importante. L'angiographie invasive conventionnelle ne permet pas une visualisation directe de la microcirculation et seules des modalités d'imagerie non utilisées en routine (comme la résonance magnétique cardiovasculaire et la tomographie par émission de positons) peuvent être utilisées pour évaluer de manière directe et précise la fonction microvasculaire coronaire. Les mécanismes impliqués dans sa pathogenèse sont cependant encore inconnus.

Concernant les conduites tenues suite aux résultats de la coronarographie, il n'a pas été objectivé de différence significative entre les deux groupes. Les patients qui présentaient un taux élevé de hs-cTnT n'ont pas plus bénéficié de revascularisation que ceux qui avaient un taux de hs-cTnT en dessous du seuil de quantification. Ces résultats sont en accord avec une analyse post-hoc de l'étude BARI-2D (122), dans laquelle un taux de hs-cTnT ≥ 14 ng/l (ou $0,014 \mu\text{g/l}$) ne permettait pas d'aider à la décision de procéder ou non à une revascularisation coronarienne chez les patients DT2 présentant une cardiopathie ischémique stable, étant donné l'absence de diminution significative à 5 ans du critère composite (mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC non fatal) après revascularisation (HR 0,96 ; IC 95% [0,74 - 1,35]). Il faut cependant souligner que cette étude avait, entre autres, exclu les patients présentant un haut risque d'IDM avec nécessité de revascularisation immédiate, les patients avec une HbA1c supérieure à 13% et ceux qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée ou un PAC dans les 12 derniers mois.

c) Hs-cTnT et la mortalité

Il y a eu significativement plus de décès dans le groupe « hs-cTnT $\geq 0,013 \mu\text{g/l}$ » que dans le groupe « hs-cTnT $< 0,013 \mu\text{g/l}$ », mais pas de décès de cause cardiovasculaire déclaré. Le taux de mortalité toutes causes confondues était également plus important dans le groupe « hs-cTnT $> 14 \text{ng/l}$ » (ou $0,014 \mu\text{g/l}$) (HR 1.30, IC 95% [1,19 - 1,42]) dans l'étude ZODIAC-37 (114) sur une période de 11 ans, tout comme le taux de mortalité cardiovasculaire (HR 1.33, IC 95% [1,15 - 1,53]). Ce dernier résultat n'a pas pu être montré dans notre étude, possiblement en lien avec un manque de puissance. Les résultats de notre étude sont également concordants avec ceux d'autres études, déjà citées, dans une population de patients diabétiques (113,115), et dans la population générale (109–111).

d) Hs-cTnT et les examens cardiologiques de dépistage de l'IMS

Les patients avec un ECG sans trouble de la repolarisation étaient plus significativement retrouvés dans le groupe « hs-cTnT $< 0,013 \mu\text{g/l}$ » que le groupe « hs-cTnT $\geq 0,013 \mu\text{g/l}$ ». Il n'y avait pas de différence significative concernant les patients présentant de nouveaux troubles de la repolarisation. Il n'y a pas d'étude dans la littérature qui compare l'ECG au taux de hs-cTnT en dehors d'un contexte de SCA. Sans évaluation du test

diagnostique de l'hs-cTnT (à l'aide de tests de spécificité, sensibilité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), nous ne pouvons conclure quant à la valeur prédictive négative de l'hs-cTnT concernant l'absence de troubles de la repolarisation à l'ECG. Les patients avec un ECG non contributif (FA, BBG, BBD + HBAG, ou HVG) étaient significativement plus nombreux dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l » possiblement en lien avec la présence de plus nombreux patients présentant une insuffisance cardiaque connue à l'inclusion, dus à de probables troubles de conduction et/ou du rythme.

Le SCC médian était significativement plus élevé dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l » que dans le groupe « hs-cTnT $<$ 0,013 μ g/l ». Le taux de hs-cTnT et le SCC étaient corrélés de manière positive avec un coefficient de corrélation de 0,668 avec $p<0,0001$. Les patients présentant un SCC supérieur à 400 unités d'Agatston, autrement dit à haut risque cardiovasculaire, étaient plus souvent retrouvés dans le groupe « hs-cTnT \geq 0,013 μ g/l », et de manière significative. Ces résultats sont concordants avec une étude transversale japonaise publiée en 2015 incluant 215 patients (123) avec suspicion clinique d'une coronaropathie stable dont l'HbA1c moyenne était de $6,5 \pm 1,4$ %, excluant les patients atteints de MCV déjà connue, d'insuffisance rénale avancée, de malignité, d'insuffisance cardiaque chronique, de syndrome d'aortite et d'arythmie comme la fibrillation auriculaire, ou le bloc auriculoventriculaire. Dans cette étude, les analyses de régression logistique ont montré que la concentration sérique de hs-cTnT était associée à une probabilité accrue d'obtenir un score d'Agatston >10 (OR 1,250 ; IC 95 % [1,150 - 1,378]), un score Agatston >400 (OR 1,101 ; IC 95 % [1,054 - 1,157]) et une maladie coronarienne obstructive (OR 1,119 ; IC 95 % [1,066 - 1,185]). L'hs-cTnT moyenne était de $16,7 \pm 15,1$ ng/l dans le groupe « score Agatston >400 » et de $9,6 \pm 5,1$ ng/l dans le groupe « score Agatston ≤ 400 » ; $p<0,05$. Même en l'absence de SCA qui augmente la libération de la troponine cardiaque, la présence d'une coronaropathie coronarienne stable peut donc entraîner des augmentations mesurables des concentrations de hs-cTnT sérique. Dans une étude allemande de 2017 (124) comprenant seulement 16% de patients diabétiques, il est également démontré que chez des patients symptomatiques (angine de poitrine typique ou atypique) sans antécédent de cardiopathie ischémique, ni DFG <40 ml/min ou encore de sténose de la valve aortique, ayant des valeurs hs-cTnT de $\geq 0,007$ μ g/l (autrement dit le seuil de détection dans cette étude) étaient jusqu'à 5 fois plus susceptibles de révéler des scores d'Agatston supérieurs à 100 (OR 5,0 ; IC 95 % [1,664 - 15,025] ; $p=0,004$). Les patients présentant des valeurs de hs-cTnT supérieures ou égales à

0,02 µg/l, étaient 13 fois plus susceptibles de révéler des scores d'Agatston supérieurs à 400 (OR 13,4 ; IC 95 % [1,545 - 116,233] ; $p=0,019$). Le score d'Agatston était significativement corrélé avec les troponines cardiaques hypersensibles, à la fois dans les modèles de régression linéaire univariés et multivariés. La capacité potentielle de l'hs-cTnT à discriminer entre les différentes valeurs de SCC pourrait permettre de différencier les patients à haut risque des patients n'ayant pas besoin d'une évaluation diagnostique supplémentaire. De plus, dans une cohorte danoise de 173 sujets cliniquement sains donc asymptomatiques, mais comprenant seulement 5% de diabétiques (125), il a été démontré que l'hs-cTnI était capable de prédire des valeurs d'Agatston supérieures à 100 et que l'ajout de hs-cTnI au score cardiaque entraînait une augmentation significative de la statistique C pour prédire la calcification des artères coronaires. Notre étude rajoute à ces études le fait que l'hs-cTnT est corrélée au score d'Agatston chez les patients diabétiques asymptomatiques sans antécédent de coronaropathie.

La concentration sérique de hs-cTnT, rajouté à l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire connus, pourrait être un biomarqueur utile pour déterminer le risque cardiovasculaire. Toutefois, cette hypothèse justifie la réalisation d'autres essais de grande envergure et bien conçus. Des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer des valeurs seuils de l'hs-cTnT corrélés aux scores d'Agatston afin de révéler une augmentation du risque cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques.

Lorsque les patients avaient une scintigraphie myocardique positive, ils étaient classés dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » pour 29% d'entre eux et dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » pour 23% d'entre eux, sans différence significative. D'après une cohorte prospective étudiant des patients présentant des symptômes de SCA avec un ECG non concluant et une troponine initiale normale, à l'aide d'un coroscanner et d'une scintigraphie myocardique (126), il a été montré que l'augmentation de l'hs-cTnT même inférieure au seuil de quantification, était attribuable à une perfusion myocardique anormale et à une hypertrophie ou à un dysfonctionnement ventriculaire gauche (coefficient de corrélation partielle r^2 : 0,07 et 0,06, respectivement). Dans notre étude, il s'agissait de patients asymptomatiques et les seuils choisis étaient les seuils de quantification, il n'y avait donc pas de valeurs de troponine inférieures au seuil de quantification. Dans l'étude citée, la probabilité de ne pas avoir de pathologie cardiaque (définie par l'absence de plaque ou de sténose coronaire, l'absence de dysfonctionnement ou d'hypertrophie ventriculaire gauche, et l'absence d'anomalie de perfusion myocardique) était de 20 % si les patients étaient au-dessus

du seuil de quantification de l'hs-cTnT ($> 7,00$ ng/l), alors qu'elle était de 54 % lorsque l'hs-cTnT était inférieure au seuil de détection ($< 3,00$ ng/l). Le manque de puissance et le caractère observationnel de notre étude ne nous permettent pas de conclure sur le lien entre l'hs-cTnT et la scintigraphie myocardique chez les patients diabétiques asymptomatiques sans coronaropathie connue.

Aucune épreuve d'effort réalisée durant le suivi de notre population n'était positive. Ainsi il n'a pas été possible de tirer de conclusion concernant le dosage de l'hs-cTnT et l'épreuve d'effort.

Les patients ayant une échographie trans-thoracique positive lors du suivi, avaient une hs-cTnT $< 0,013$ μ g/l pour 12,5% d'entre eux, et une hs-cTnT $\geq 0,013$ μ g/l pour 0% d'entre eux, sans différence significative. Le fait que peu de sujets avaient eu une échographie trans-thoracique positive, ne nous permet pas d'en discuter.

e) Hs-cTnT et l'évaluation des pratiques dans la stratégie de dépistage de l'IMS

Dans notre pratique, il a été observé que le SCC était l'examen le plus réalisé parmi les examens pratiqués dans la stratégie de dépistage de l'IMS, suivie de la scintigraphie myocardique. A posteriori, on peut observer que le SCC a été réalisé le plus souvent chez les patients ayant des taux de hs-cTnT $< 0,013$ μ g/l sans différence significative.

A posteriori, la stratégie de réalisation des examens cardiologiques chez les patients présentant une hs-cTnT $< 0,013$ μ g/l ou une hs-cTnT $\geq 0,013$ μ g/l était globalement la même, avec dans la plupart des cas, la réalisation d'un SCC, puis d'une scintigraphie myocardique quand celui-ci était augmenté, et enfin d'une coronarographie en cas de scintigraphie myocardique positive. Les pratiques de dépistage de l'IMS pendant la période de suivi n'étaient pas différentes en fonction du dosage de l'hs-cTnT à l'inclusion.

Le temps de réalisation d'un examen cardiologique dans la stratégie de dépistage de l'IMS n'était pas significativement différent en fonction du taux de hs-cTnT. De manière rétrospective, le dosage de l'hs-cTnT n'a donc pas permis de diminuer le temps d'accès à un examen de dépistage, ou même à la coronarographie.

3. Limites et forces de notre étude

a) *Limites de l'étude*

Notre étude présente plusieurs limites, notamment concernant son caractère rétrospectif et observationnel : le dosage de l'hs-cTnT était réalisé de manière systématique, sans protocole de suivi des patients concernant leurs examens d'exploration cardiologiques. Les patients n'ont donc pas bénéficié tous des mêmes examens de dépistage. Cette étude est marquée par le manque de puissance pour détecter une association significative entre la présence ou non de lésions coronaires à la coronarographie dans des groupes tels que ceux définis en fonction de la concentration de la troponine de référence.

Le dosage de l'hs-cTnT était prescrit de manière systématique dans le bilan d'entrée des patients diabétiques de passage dans les services d'hospitalisation de jour et de semaine du service d'Endocrinologie-Diabétologie, mais il est possible que certains patients diabétiques aient bénéficié d'un bilan personnalisé à l'entrée sans tenir compte de ce bilan systématique. Il y a donc certainement eu des patients non inclus par absence de dosage de hs-cTnT à l'entrée dans le service.

De plus, la plupart des patients avaient un suivi diabétologique et cardiologique au CHU de Poitiers, mais certains patients étaient suivis par nos confrères de ville, il a donc été nécessaire de récupérer des courriers de consultation de ville. Il est donc très probable que notre étude comporte certains lacunes d'informations.

Les résultats d'exploration coronarienne sont pour la plupart observateurs-dépendant et étaient interprétés par différents médecins nucléaires ou cardiologues, sans standardisation d'interprétation, ce qui apporte un biais de mesure.

La portée de cette évaluation sur la mortalité et sur les événements cardiovasculaires est limitée, étant donné que le suivi des patients a dû être déterminé à 18 mois, et il serait nécessaire de poursuivre le suivi de ces patients sur plus de 5 ans pour compléter ce travail initial.

Enfin, les tests statistiques réalisés ne comprennent pas d'analyse multivariée. Des analyses multivariées ajustées sont nécessaires pour tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire déjà connus, lorsqu'il y a été objectivé des différences significatives, notamment concernant la mortalité toutes causes et les résultats du SCC en fonction du taux de hs-cTnT.

b) Forces de l'étude

La principale force de notre étude est son objectif : beaucoup d'études s'intéressent à l'intérêt du dosage de l'hs-cTnT sur la survenue des événements cardiovasculaires, mais sans savoir si les résultats positifs des examens d'exploration cardiologiques, et notamment le gold standard, c'est-à-dire la coronarographie, sont associés à un taux de troponine élevé. De plus des études sont réalisées principalement chez des patients présentant une coronaropathie connue, mais aucune étude ne s'intéresse à établir un lien entre les examens d'exploration cardiologique et l'hs-cTnT chez des patients asymptomatiques et sans coronaropathie connue.

Le recueil des données n'a pas été effectué à l'aide des codages d'hospitalisation, mais plutôt en récupérant tous les patients ayant bénéficié d'un dosage de la troponine cardiaque lors de leur hospitalisation de jour ou de semaine dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie, ce qui a empêché une perte de sujets à inclure suite à un possible biais d'oubli de codage. Le recueil des données et les statistiques ont été effectués par la même personne, permettant ainsi de limiter les sources d'erreurs.

Bien qu'il ait parfois fallu récupérer des courriers de consultations effectuées en dehors du CHU de Poitiers, cette étude comportait peu de données manquantes étant donné que les patients étaient suivis au CHU de Poitiers pour la plupart d'entre eux.

4. Perspectives

Bien que le dosage de l'hs-cTnT n'ait pas permis d'affirmer un lien entre le taux de hs-cTnT et la coronarographie, ni une diminution du temps de réalisation d'un examen d'exploration coronarienne chez les patients qui avaient un taux supérieur au seuil de quantification, le taux de mortalité toutes causes était significativement plus élevé dans le groupe « $hs-cTnT \geq 0,013 \mu g/l$ », ce qui est concordant avec les données de la littérature. Il serait cependant nécessaire de réaliser une analyse multivariée pour s'affranchir des facteurs confondants. Il est en de même concernant les résultats du SCC significativement plus élevés dans le groupe « $hs-cTnT \geq 0,013 \mu g/l$ ». Enfin, pour établir un lien entre la présence d'une sténose à la coronarographie et le taux de hs-cTnT, une étude prospective de plus grande envergure avec un suivi de plus longue durée, serait nécessaire, tout en sachant que réaliser une coronarographie chez tous les patients qui bénéficieraient d'un dosage systématique de l'hs-cTnT poserait des problèmes éthiques en raison des risques de complications liées à la coronarographie, en n'oubliant pas que les lésions coronariennes chez les patients diabétiques

sont parfois non visibles à la coronarographie étant donné l'altération de la réserve coronaire secondaire à la micro-angiopathie intramyocardique.

Des études de grande envergure montrant l'intérêt de la troponine cardiaque à l'aide de modalités d'imagerie invasive et non invasive qui ont amélioré les possibilités d'identification précoce et précise des plaques coronariennes vulnérables (127) (par, entre autres, l'échographie intravasculaire, la tomographie de cohérence optique et la spectroscopie infrarouge), mais également d'évaluation du réseau microvasculaire coronarien (121) (par, entre autres, la résonance magnétique cardiovasculaire et la tomographie par émission de positons) seraient intéressantes, tout en sachant que d'autres preuves sont nécessaires pour établir la valeur pronostique des diverses caractéristiques invasives et non invasives des plaques.

CONCLUSION

L'utilité du dépistage de l'IMS est débattue chez les patients diabétiques, et il n'y a pas de recommandations claires à ce jour sur la fréquence de réalisation des examens de dépistage ni sur le choix de l'examen en question. La troponine cardiaque, biomarqueur validé dans le diagnostic de l'IDM, et grâce à des techniques de dosage de plus en plus sensibles, est associée à des événements cardiovasculaires futurs (IDM, insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire), dans un large éventail de populations avec et sans maladie cardiovasculaire établie, tout comme dans la population de patients diabétiques.

Notre étude confirme l'association entre le taux de hs-cTnT et la mortalité toutes causes confondues. Il ne nous a pas été permis d'affirmer une association significative entre un taux de hs-cTnT supérieur au seuil de quantification et la présence de sténoses significatives ($\geq 70\%$) à la coronarographie, ou la présence d'une scintigraphie positive, chez les patients diabétiques asymptomatiques non coronariens. En revanche, les résultats du SCC étaient significativement plus élevés dans le groupe de hs-cTnT supérieure au seuil de quantification, et le taux de hs-cTnT était significativement corrélé de manière positive au SCC. La capacité potentielle de hs-cTnT à discriminer entre les différentes valeurs de SCC pourrait permettre de différencier les patients diabétiques à haut risque des patients n'ayant pas besoin d'exploration cardiologique supplémentaire. Toutefois, cette hypothèse justifie la réalisation d'autres essais de grande envergure et bien conçus, notamment pour déterminer des valeurs seuils de l'hs-cTnT corrélées aux scores d'Agatston afin de révéler une augmentation du risque cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques. De plus, il a été objectivé une association significative entre l'absence de trouble de la repolarisation à l'ECG et un taux de hs-cTnT inférieur au seuil de quantification, mais des études évaluant la valeur prédictive négative de hs-cTnT sont nécessaires pour s'assurer d'une relation linéaire négative. Il est nécessaire de préciser que la conduite tenue après la réalisation de la coronarographie n'était pas différente en fonction du taux de hs-cTnT. Ainsi, la réponse à la question de savoir si une intervention thérapeutique de revascularisation offre un avantage à un patient diabétique présentant une troponine cardiaque hypersensible élevée est aujourd'hui incertaine.

Nos pratiques de dépistage de l'IMS n'étaient pas différentes quel que soit le taux d'hs-cTnT dosée systématiquement. Cependant, le dosage de hs-cTnT est associé à une population présentant une plus grande morbi-mortalité chez les patients diabétiques. Il pourrait être utile, en complément des autres facteurs de risque traditionnels, dans le but de

sélectionner les patients pour lesquels une optimisation du traitement médical et/ou la prescription d'autres examens/interventions cardiologiques seraient nécessaires. De plus en plus de données indiquent que la mesure des biomarqueurs cardiovasculaires, dont l'hs-cTnT, pourrait améliorer la stratification du risque indépendamment et en plus des scores cliniques chez les patients diabétiques atteints ou non d'une maladie cardiovasculaire, ainsi que dans la population générale (128,129). Cependant, les lignes directrices de l'ESC sur la prévention cardiovasculaire (57) découragent actuellement la mesure de tout biomarqueur circulant ou urinaire pour améliorer la stratification du risque cardiovasculaire.

Bien que les troponines cardiaques représentent une mesure sensible des lésions myocardiques continues, elles n'aident pas nécessairement à identifier la cause sous-jacente de ces lésions. Les études futures devraient être axées sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui entraînent la libération de la troponine du myocarde, ainsi que sur la mise à l'essai d'interventions thérapeutiques ciblant ces processus physiopathologiques, dans le but global d'améliorer la morbi-mortalité des patients présentant une élévation chronique de la troponine cardiaque hypersensible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fédération Internationale du Diabète. L'Atlas du Diabète, 8ème édition [Internet]. 2017 [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/idf_atlas_8e_fr.pdf
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 1 janv 2010;33(Supplement 1):S11-61.
3. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. oct 2013;34(39):3035-87.
4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 1 juill 2006;368(9529):29-36.
5. 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.
6. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: A review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 mars 2011;104(3):178-88.
7. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 23 juill 1998;339(4):229-34.
8. Gul Z, Makaryus AN. Silent Myocardial Ischemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536915/>
9. Cohn PF. Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation*. sept 1990;82(3 Suppl):II149-154.
10. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ*. 14 juill 1990;301(6743):92-5.
11. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 15 mai 1991;67(13):1073-8.
12. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol*. 15 janv 1997;79(2):134-9.
13. 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.
14. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT, et al. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol*. 15 sept 1991;68(8):729-34.
15. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs R-N, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. nov 2005;28(11):2722-7.
16. Sejil S, Janand-Delenne B, Avierinos J-F, Habib G, Labastie N, Raccach D, et al. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia. *Diabet Med*. nov 2006;23(11):1186-91.

17. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 26 juin 2010;375(9733):2215-22.
18. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 14 août 2004;364(9434):583-91.
19. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 10 août 2012;345:e5170.
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 19 déc 2002;420(6917):868-74.
21. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 31 oct 2000;102(18):2180-4.
22. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 01 2018;254:1-9.
23. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 10 mars 2015;131(10):861-70.
24. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Bairey Merz CN, Sharaf BL, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 17 févr 2004;109(6):722-5.
25. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 15 mai 2002;287(19):2570-81.
26. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 18 janv 2007;356(3):213-5.
27. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 13 déc 2001;414(6865):799-806.
28. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 18 avr 2006;113(15):1888-904.
29. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lüscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1 juill 1997;96(1):25-8.
30. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, Costantino S, Osto E, Volpe M, et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circ Res*. 20 juill 2012;111(3):278-89.
31. Costantino S, Paneni F, Mitchell K, Mohammed SA, Hussain S, Gkolfos C, et al. Hyperglycaemia-induced epigenetic changes drive persistent cardiac dysfunction via the adaptor p66Shc. *Int J Cardiol*. 1 oct 2018;268:179-86.
32. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. août 2012;32(8):1771-6.
33. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 22 déc 2008;102(12A):5L-9L.
34. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with

- type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 5 janv 2010;121(1):110-22.
35. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. août 2007;262(2):157-72.
 36. Patti G, Proscia C, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Circ J*. 2014;78(1):33-41.
 37. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 15 févr 2014;5(1):17-39.
 38. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret M-L. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci*. 2018;12:591.
 39. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 1995;25(3):610-8.
 40. Giordano A, Calcagni ML, Verrillo A, Pellegrinotti M, Frontoni S, Spallone V, et al. Assessment of sympathetic innervation of the heart in diabetes mellitus using 123I-MIBG. *Diabetes Nutr Metab*. déc 2000;13(6):350-5.
 41. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. févr 2010;33(2):434-41.
 42. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. janv 2013;4(1):4-18.
 43. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987;45(3):202-6.
 44. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Frackowiak RS, Frith CD, et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med*. 1 juin 1996;124(11):939-49.
 45. Ellestad MH, Kuan P. Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing. *Am J Cardiol*. 1 nov 1984;54(8):982-4.
 46. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management : standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. janv 2019;42(Suppl 1):S103-23.
 47. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening Asymptomatic Adults for Coronary Heart Disease With Resting or Exercise Electrocardiography: Systematic Review to Update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cité 21 août 2019]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63671/>
 48. Marcadet D-M, Pavy B, Bosser G, Claudot F, Corone S, Douard H, et al. French Society of Cardiology guidelines on exercise tests (part 1): Methods and interpretation. *Arch Cardiovasc Dis*. déc 2018;111(12):782-90.
 49. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. juill 1989;80(1):87-98.
 50. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia*. juin 1995;38(6):726-31.
 51. Tavares CAF, Wajchjenberg BL, Rochitte C, Lerario AC, Tavares CAF, Wajchjenberg BL, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. avr 2016;60(2):143-51.
 52. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of

coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*. nov 1998;21(11):1797-802.

53. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients : study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation*. 5 oct 1999;100(14):1521-7.

54. Nudi F, Iskandrian AE, Schillaci O, Peruzzi M, Frati G, Biondi-Zoccai G. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging with CZT technology : systemic review and meta-analysis of comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):787-94.

55. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. nov 2002;25(11):2032-6.

56. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23):2900-7.

57. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 août 2016;37(29):2315-81.

58. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 22 janv 2002;105(3):297-303.

59. 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.

60. Geluk CA, Dijkers R, Perik PJ, Tio RA, Götte MJW, Hillege HL, et al. Measurement of coronary calcium scores by electron beam computed tomography or exercise testing as initial diagnostic tool in low-risk patients with suspected coronary artery disease. *Eur Radiol*. févr 2008;18(2):244-52.

61. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. févr 2001;37(2):451-7.

62. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. sept 2008;29(18):2244-51.

63. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. [Identifying myocardial ischaemia in diabetics. SFC/ALFEDIAM joint recommendations]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. avr 2004;97(4):338-57.

64. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.

J Am Coll Cardiol. 4 nov 2014;64(18):1929-49.

65. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans les coronaropathies. 2009.
66. Haute Autorité de Santé. Dépistage : objectif et conditions [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions
67. Chamnan P, Simmons RK, Khaw K-T, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ*. 23 avr 2010;340:c1693.
68. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. août 2000;36(2):355-65.
69. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*. févr 2005;149(2):e1-6.
70. Zhdan VM, Holovanova IA, Filatova VL, Khorosh MV. Medical evaluation of efficiency of optimized models for early detection and primary prevention of cardiovascular diseases. *Wiad Lek*. 2017;70(3 pt 1):433-8.
71. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB, Harrington RA, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia: the case for community Equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 5 janv 2016;67(1):81-99.
72. Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, Chow CK, Li Q, Zoungas S, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. mai 2012;55(5):1283-90.
73. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 7 févr 2008;358(6):580-91.
74. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD; 2008.
75. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 23 mars 2004;109(11):1371-8.
76. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 15 avr 2009;301(15):1547-55.
77. 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.
78. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 12 avr 2007;356(15):1503-16.
79. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 11 juin 2009;360(24):2503-15.
80. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 20 déc 2012;367(25):2375-84.

81. 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.
82. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* sept 2008;1(1):12-20.
83. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, et al. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation.* 22 déc 2009;120(25):2550-8.
84. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 juill 2013;82(1):E1-27.
85. Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Iskandrian AE, Min JK, Picard MH, et al. Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: COURAGE, BARI 2D, FAME, and ISCHEMIA. *J Nucl Cardiol.* déc 2013;20(6):969-75.
86. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* oct 2013;34(38):2949-3003.
87. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention.* 20 févr 2019;14(14):1435-534.
88. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* sept 1998;21(9):1551-9.
89. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol.* 4 janv 2005;45(1):43-9.
90. 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.
91. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med.* juin 2012;7(3):257-66.
92. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 30 juin 2009;119(25):3244-62.
93. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 1 janv 2018;41(Supplement 1):S86-104.
94. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2001;69(3):89-95.
95. Haute Autorité de Santé. Marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et

l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire - rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_927325/fr/marqueurs-cardiaques-dans-la-maladie-coronarienne-et-l-insuffisance-cardiaque-en-medecine-ambulatoire-rapport-d-evaluation

96. Everett BM. Cardiac troponin as a novel tool for cardiovascular risk prediction in ambulatory populations. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(1):41-7.
97. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 7 sept 2014;35(34):2303-11.
98. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol.* 20 sept 2011;58(13):1332-9.
99. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* déc 2011;32(23):2999-3054.
100. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 24 déc 2009;361(26):2538-47.
101. Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 26 mars 2013;61(12):1240-9.
102. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 18 juin 2013;127(24):2452-7.
103. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 8 déc 2010;304(22):2503-12.
104. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1 sept 2011;108(5):639-43.
105. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor H-U, Humpert PM, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart.* mai 2011;97(10):823-31.
106. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem.* janv 2012;58(1):219-25.
107. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apple FS, Jaffe AS, Ravalico TH, et al. Effect of population selection on 99th percentile values for a high sensitivity cardiac troponin I and T assays. *Clinical Biochemistry.* 1 nov 2013;46(16):1636-43.
108. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem.* juill 2013;59(7):1099-107.
109. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA.* 8 déc 2010;304(22):2494-502.
110. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 5 avr

2011;123(13):1367-76.

111. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. févr 2014;35(5):271-81.

112. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 07 2016;37(30):2428-37.

113. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 14 oct 2014;130(16):1374-82.

114. Hendriks SH, van Dijk PR, van Hateren KJJ, van Pelt JL, Groenier KH, Bilo HJG, et al. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J*. avr 2016;174:43-50.

115. Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, et al. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Atherosclerosis*. sept 2017;264:67-73.

116. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 24 avr 2000;160(8):1093-100.

117. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 17 avr 2001;134(8):629-36.

118. Liu T, Wang G, Li P, Dai X. Risk classification of highly sensitive troponin I predict presence of vulnerable plaque assessed by dual source coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. nov 2017;33(11):1831-9.

119. Reckord N, Behnes M, Natale M, Mukherji A, Rusnak J, Ansari U, et al. High sensitivity troponin I and T reflect the presence of obstructive and multi-vessel coronary artery disease being assessed by coronary computed tomography angiography. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):508-15.

120. Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Heart Vessels*. juin 2016;31(6):890-6.

121. Shome JS, Perera D, Plein S, Chiribiri A. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2017;24(1).

122. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HEA, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 13 août 2015;373(7):610-20.

123. Kitagawa N, Okada H, Tanaka M, Hashimoto Y, Kimura T, Tomiyasu K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is associated with coronary artery calcification. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. juin 2015;9(3):209-14.

124. Rusnak J, Behnes M, Henzler T, Reckord N, Vogler N, Meyer M, et al. Comparative analysis of high-sensitivity cardiac troponin I and T for their association with coronary computed tomography-assessed calcium scoring represented by the Agatston score. *Eur J Med Res*. 16 nov 2017;22(1):47.

125. Olson F, Engborg J, Grønhoj MH, Sand NP, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Association between high-sensitive troponin I and coronary artery calcification in a Danish general population. *Atherosclerosis*. févr 2016;245:88-93.

126. Schlett CL, Truong QA, Ahmed W, Blankstein R, Ferencik M, Uthamalingam S, et al.

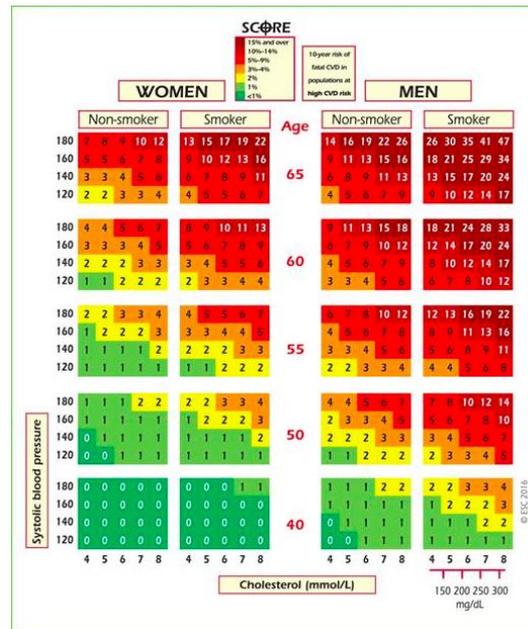
High-sensitivity troponin T and C-reactive protein to identify patients without cardiac structural and functional abnormalities as assessed by cardiac CT and SPECT imaging: can biomarkers predict cardiac health? *Int J Cardiovasc Imaging*. avr 2013;29(4):865-73.

127. Bom MJ, van der Heijden DJ, Kedhi E, van der Heyden J, Meuwissen M, Knaapen P, et al. Early detection and treatment of the vulnerable coronary plaque: can we prevent acute coronary syndromes? *Circ Cardiovasc Imaging*. mai 2017;10(5).

128. Biener M, Giannitsis E, Kuhner M, Zelniker T, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T compared with risk scores in stable cardiovascular disease. *Am J Med*. mai 2017;130(5):572-82.

129. Giannitsis E, Katus HA. Troponins: established and novel indications in the management of cardiovascular disease. *Heart*. 1 oct 2018;104(20):1714-22.

Annexe 1. Diagramme SCORE de la Société Européenne de Cardiologie (2016): Risque à 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans les populations des pays à risque cardiovasculaire élevé selon les facteurs de risque suivants : âge, sexe, tabagisme, tension artérielle systolique, cholestérol total. CVD = Cardiovascular Disease; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

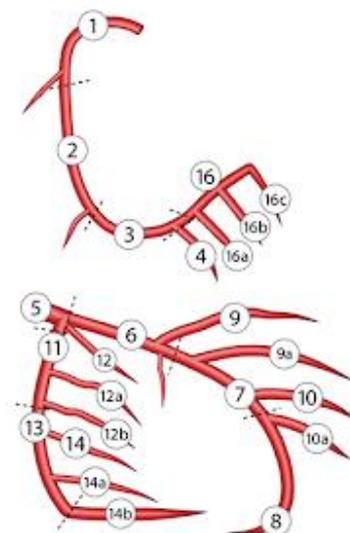


Annexe 2. Syntax Score et segments anatomiques coronaires utilisés dans le Syntax Score. Score <22 (Risque faible) ; Score entre 22 et 32 (risque modéré) ; Score >33 (Risque élevé)

- 1. Arterial dominance
- 2. Arterial segments involved per lesion

Lesion characteristics

- 3. Total occlusion
 - I. Number of segments involved
 - II. Age of the total occlusion (>3 months)
 - III. Blunt stump
 - IV. Bridging collaterals
 - V. First segment beyond the occlusion visible by antegrade filling
 - VI. Side branch involvement
- 4. Trifurcation
 - I. Number of segments diseased
- 5. Bifurcation
 - I. Medina type
 - II. Angulation between the distal main vessel and the side branch <70°
- 6. Aorto-ostial lesion
- 7. Severe tortuosity
- 8. Length >20 mm
- 9. Heavy calcification
- 10. Thrombus
- 11. Diffuse disease / small vessels
 - I. Number of segments with diffuse disease / small vessels



RESUME

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbi-mortalité chez les patients diabétiques. Le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) est cependant débattu et les recommandations ne sont pas unanimes. Le dosage de la troponine cardiaque hypersensible chez les patients diabétiques est associé à des événements cardiovasculaires futurs. L'objectif de notre étude était d'évaluer la mise en place du dosage systématique de la troponine cardiaque T hypersensible (hs-cTnT) dans le dépistage de l'IMS chez les patients diabétiques asymptomatiques.

Matériel et méthodes

L'étude rétrospective observationnelle s'intéressait aux patients diabétiques évalués dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Poitiers, entre le 1^{er} novembre 2016 et le 31 octobre 2017, suivis pendant 18 mois chacun, et ayant bénéficié d'un dosage systématique de l'hs-cTnT à leur inclusion. Étaient exclus, les patients coronariens et/ou présentant des causes connues d'élévation de la troponine. Pour chacun, étaient recueillies les explorations coronariennes invasives ou non-invasives réalisées lors du suivi.

Résultats

Chez 252 patients diabétiques, une coronarographie a été effectuée chez 12 patients et une ou des lésion(s) coronariennes ont été objectivées dans 8 cas : 5 (62,5%) dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l », contre 3 (75%) dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » ($p=0,9999$). Le Score Calcique Coronaire (SCC) médian était significativement plus élevé dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » [697 (0 ; 3969) contre 17 (0 ; 3021) ; $p=0,0006$]. L'hs-cTnT et le SCC étaient corrélés de manière positive [$r = 0,668$ ($p < 0,0001$)]. Le taux de mortalité toutes causes était significativement plus élevé dans le groupe « hs-cTnT ≥ 0,013 µg/l » que dans le groupe « hs-cTnT < 0,013 µg/l » [4 (6%) contre 1 (0,5%) ; $p=0,0286$].

Conclusion

Notre étude confirme l'association entre le taux de hs-cTnT et la mortalité toute cause. Elle n'a pas permis d'affirmer une association significative entre un taux de hs-cTnT supérieur au seuil de quantification et la présence de sténoses significatives à la coronarographie chez les patients diabétiques asymptomatiques non coronariens à l'inclusion. Nos pratiques de dépistage de l'IMS n'étaient pas différentes quel que soit le dosage systématique de l'hs-cTnT. Mais l'hs-cTnT est associé à une plus grande morbi-mortalité chez les patients diabétiques. Il pourrait compléter les facteurs de risque traditionnels pour sélectionner les patients justifiant d'une optimisation du traitement médical et/ou la prescription d'autres examens/interventions cardiologiques.

Mots-clés : Diabète ; Ischémie myocardique silencieuse ; Troponine cardiaque ; Troponine cardiaque hypersensible ; hs-cTnT ; Biomarqueur ; Dépistage ; Maladies cardiovasculaires ; Complications du diabète--prévention et contrôle ; Mortalité ; Évaluation du risque cardiovasculaire

ABSTRACT

Background

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in diabetic patients. However, screening for silent myocardial ischemia (SMI) is being discussed and the recommendations are not unanimous. The determination of hypersensitive cardiac troponin in diabetic patients is associated with future cardiovascular events. The objective of our study was to evaluate the implementation of systematic hypersensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) assay in the screening of asymptomatic diabetic patients for SMI.

Materials and methods

The observational retrospective study was interested in diabetic patients evaluated in the Endocrinology-Diabetology department of the University Hospital of Poitiers, between November 1, 2016 and October 31, 2017, followed for 18 months each, and having received a systematic hs-cTnT assay at their inclusion. Excluded were coronary patients and/or patients with known causes of troponin elevation. For each, invasive or non-invasive coronary explorations were collected during the follow-up.

Results

In 252 diabetic patients, coronary angiography was performed in 12 patients and coronary lesion(s) were detected in 8 cases: 5 (62.5%) in the "hs-cTnT<0.013 µg/l" group, compared to 3 (75%) in the "hs-cTnT≥0,013 µg/l" group ($p=0.9999$). The median Coronary Calcium Score (CCS) was significantly higher in the "hs-cTnT≥0,013 µg/l" group [697 (0 ; 3969) versus 17 (0 ; 3021) ; $p=0.0006$]. Hs-cTnT and CCS were positively correlated [$r = 0.668$ ($p<0.0001$)]. The all-cause mortality rate was significantly higher in the "hs-cTnT≥0,013 µg/l" group than in the "hs-cTnT<0.013 µg/l" group [4 (6%) versus 1 (0.5%) ; $p=0.0286$].

Conclusion

Our study confirms the association between the hs-cTnT rate and all-cause mortality. It did not confirm a significant association between an hs-cTnT rate above the quantification threshold and the presence of significant stenosis on coronary angiography in asymptomatic non-coronary diabetic patients at inclusion. Our SMI screening practices were no different regardless of the routine determination of hs-cTnT. But hs-cTnT is associated with higher morbidity and mortality in diabetic patients. It could complement traditional risk factors to select patients who can justify optimizing medical treatment and/or prescribing other cardiological examinations/interventions.

Keywords: Diabetes mellitus ; Silent myocardial ischemia; Cardiac troponin; High-sensitivity cardiac troponin; hs-cTnT; Biomarker; Screening; Cardiovascular diseases; Diabetes complications -- prevention and control; Mortality ; Cardiovascular risk assessment



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



