

# Dépistage de l'athérosclérose pour prévenir le risque cardiovasculaire: un débat pro-contre

Dr DAVID NANCHEN<sup>a</sup> et Pr JACQUES GENEST<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 477-80

Dépister l'athérosclérose par des techniques d'imagerie fait l'objet d'intenses débats dans la communauté scientifique. Parmi les arguments en faveur du dépistage, une meilleure identification ou une meilleure stratification du risque cardiovasculaire est évoquée par rapport aux scores de risque cardiovasculaire basés uniquement sur les facteurs de risque traditionnels, tels que la tension artérielle ou le taux de cholestérol. Les techniques d'imagerie sont également utilisées pour le suivi de la progression de l'athérosclérose sous traitement hypolipémiant ou antihypertenseur en prévention primaire. Cependant, l'utilité clinique de ces imageries chez les adultes asymptomatiques a été contestée par plusieurs experts ces dernières années. Cet article propose un débat «pour ou contre» pour décrire les principaux arguments en faveur ou contre l'utilisation de l'imagerie pour le dépistage de l'athérosclérose.

## Screening for atherosclerosis to prevent cardiovascular risk: a pro-contra debate

*Detecting atherosclerosis using imaging techniques is the subject of intense debate in the scientific community. Among the arguments in favor of screening, a better identification or better stratification of cardiovascular risk is mentioned, compared to cardiovascular risk scores based solely on traditional risk factors, such as blood pressure or cholesterol levels. Imaging techniques are also used to monitor the progression of atherosclerosis among patients using lipid-lowering or antihypertensive drugs in primary prevention. However, several experts in recent years have challenged the clinical utility of these imaging techniques in asymptomatic adults. This article proposes a debate «for or against» to describe the main arguments for or against the use of imaging for screening for atherosclerosis.*

## INTRODUCTION

La Suisse a une population de 8,4 millions d'habitants avec une longévité remarquable. La médiane d'âge est de 42 ans, et l'espérance de vie d'un homme est de 81 ans et 85 ans pour une femme. Les causes principales de décès sont les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer et les maladies

<sup>a</sup>Centre de prévention clinique et communautaire, Polyclinique médicale universitaire, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Faculté de médecine, Université McGill, 1001 boul. DeCarie Bloc E, Office EM12212 Montréal, Québec, H4A 3J1  
david.nanchen@hospvd.ch | jacques.genest@mcgill.ca

	Exemples de critères utiles pour l'adoption d'un biomarqueur en clinique		
	Relation de causalité avec la maladie cardiovasculaire	Sa modification entraîne une diminution des événements cliniques	Le monitoring permet de déterminer l'efficacité du traitement
Tension artérielle	oui	oui	oui
LDL-cholestérol	oui	oui	oui
HDL-cholestérol	controversé	non	non
Athérosclérose par imagerie	oui	controversé	controversé

cérébro-vasculaires.<sup>1</sup> L'athérosclérose a un rôle majeur dans ces trois maladies. Est-ce que les outils cliniques qui détectent l'athérosclérose peuvent mieux identifier les patients à risque, et aider à mieux traiter et réduire la morbidité cardiovasculaire, au-delà des facteurs de risque traditionnels (tableau 1)?

La Société européenne de cardiologie de concert avec la Société européenne d'athérosclérose recommande la stratification du risque cardiovasculaire par l'utilisation de l'algorithme

Evaluation des bénéfices d'un nouveau biomarqueur dans les études cliniques		
1) Amélioration de l'estimation du risque cardiovasculaire	2) Changement de l'attitude thérapeutique du médecin	3) Changement du comportement du patient
<ul style="list-style-type: none"> <li>Design d'étude                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de cohorte observationnelle</li> </ul> </li> <li>Mesure au résultat (outcomes)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Association multivariée ajustée aux facteurs de risque cardiovasculaire</li> <li>- Discrimination en plus des scores de risque cardiovasculaire</li> <li>- Reclassification en plus des scores de risque cardiovasculaire</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design d'étude                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai clinique</li> </ul> </li> <li>Mesure au résultat (outcomes)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement de prescription médicamenteuse</li> <li>- Bénéfices cardiovasculaires du patient suite au changement d'attitude thérapeutique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design d'étude                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai clinique</li> </ul> </li> <li>Mesure au résultat (outcomes)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adoption d'un comportement favorable à la santé</li> <li>- Bénéfices cardiovasculaires du patient suite au changement de comportement</li> </ul> </li> </ul>

européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) qui détermine le risque de mortalité cardiovasculaire pour les dix prochaines années.<sup>2</sup> Les facteurs de risque traditionnels inclus dans l'algorithme sont: le sexe, l'âge, la tension artérielle, la présence de tabagisme et de diabète ainsi que le niveau de cholestérol. Bien que très utile, l'algorithme SCORE ne permet pas une discrimination précise entre les patients qui vont ou pas mourir d'un problème cardiovasculaire.

Dans ce contexte, le domaine des biomarqueurs pour le dépistage de l'athérosclérose a connu un essor important dans les deux dernières décennies et peut être divisé entre les biomarqueurs biochimiques (par exemple, la lipoprotéine(a) (Lp(a)), la protéine C-réactive (hsCRP)) et les techniques d'imagerie. Le but d'ajouter ces nouveaux biomarqueurs aux facteurs de risque traditionnels est d'améliorer la stratification du risque, de mieux cibler le traitement pharmacologique, et éventuellement d'encourager les patients à adhérer à des mesures préventives (figure 1).

## DÉPISTAGE DE L'ATHÉROSCLÉROSE PAR L'IMAGERIE: CONTRE

### La mesure de l'épaisseur de l'intima des carotides

Cette technique d'ultrason appelée *intima-media thickness* (IMT) a été évaluée dans le but de prédire le risque futur d'événements cardiovasculaires, et plus particulièrement le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Toutefois, la mesure de l'IMT carotidien ne semble pas ajouter d'information supplémentaire aux algorithmes de détermination de risque cardiovasculaire couramment utilisés. De surcroît, cette mesure requiert une agilité technique parfois difficile à obtenir dans la pratique clinique. De même, on n'a pas encore démontré que la progression de l'IMT carotidien prédise les événements cardiovasculaires, même si cette technique permettrait d'évaluer la réponse aux traitements, particulièrement les statines. En conclusion, cette technique n'est plus recommandée pour un dépistage systématique par les guidelines européennes de prévention cardiovasculaire.

### Détermination tridimensionnelle de la plaque athéromateuse carotidienne

L'évaluation volumétrique de la plaque dans les carotides permet de quantifier le fardeau d'athérosclérose et de suivre, dans le temps, l'effet d'une thérapie et de prédire le risque d'événements cardiovasculaires.<sup>3</sup> Le développement d'algorithmes sophistiqués permet la caractérisation des plaques par histologie virtuelle et de prédire l'instabilité de la plaque, et la réponse aux traitements.<sup>4</sup> Toutefois, ces outils restent dans le domaine de la recherche clinique.

### Le score de calcium coronarien

Cette technique de mesure du calcium coronarien par tomographie axiale appelée *Coronary Artery Calcium score* (CAC) représente la plus populaire des techniques d'imagerie non invasive pour déterminer le risque cardiovasculaire. Dans de nombreuses études, la mesure du CAC permettait une reclassification du risque en plus du score de Framingham. L'absence de CAC était associée avec un très faible risque

d'événements cardiovasculaires dans le futur.<sup>5-7</sup> Plusieurs groupes d'experts, notamment le groupe «Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE)» préconisent l'utilisation du CAC pour prédire le risque d'athérosclérose surtout chez les patients à risque faible ou intermédiaire.<sup>8</sup> Cette approche vise les hommes de 45-75 ans et les femmes de 55-75 ans asymptomatiques et à risque faible et intermédiaire pour aider dans les décisions de pharmacothérapies préventives.

Cependant, cette approche n'a pas reçu un support sans équivoque des sociétés cardiovasculaires américaines,<sup>9</sup> canadiennes<sup>2</sup> ou européennes.<sup>10</sup> Les raisons sont multiples mais le manque de données fermes démontrant la supériorité de cette approche, comparativement à l'utilisation de l'algorithme SCORE ou l'ajout d'autres biomarqueurs de risque, sur la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, constitue le frein principal à l'application de cette technique. Il y a lieu de noter que la majeure partie des données concernant le CAC provient de l'étude du «Multi Ethnic Study of Atherosclerosis» (MESA), dans laquelle on a mesuré un grand nombre de biomarqueurs dans une population américaine.<sup>11,12</sup> Il n'est cependant pas établi que dans d'autres études épidémiologiques le CAC ajoute un élément à la stratification du risque cardiovasculaire. De plus, des données récentes indiquent que la densité des calcifications corrèle négativement avec le développement d'événements cliniques.<sup>13</sup>

Il existe un modèle clinique de calcification vasculaire accélérée chez les patients porteurs de l'hypercholestérolémie familiale. Ces patients développent des calcifications de tout l'arbre aortique – y compris les coronaires. Dans cette population, l'âge représente le facteur principal du taux de calcifications, indépendamment du taux de LDL-cholestérol et le traitement hypolipémiant ne semble pas modifier le processus de calcification.<sup>14</sup>

Avant d'adopter la mesure du CAC pour le dépistage, il sera donc nécessaire de répliquer, dans une autre population que celle de MESA, les résultats obtenus, de comparer les modèles de prédiction du risque de maladie cardiovasculaire avec l'algorithme SCORE mais surtout de déterminer si une approche basée sur la détermination du CAC entraîne un changement dans le traitement des patients et une réduction d'événements cardiaques et de leurs comportements.

### L'angiographie coronarienne par tomographie

L'angiographie coronarienne nécessite l'injection d'un agent de contraste radiologique, et une dose de radiation non négligeable. Par contre, il permet une meilleure précision diagnostique et prédictive d'événements que le CAC.<sup>15</sup> Ce test est surtout utilisé à des fins diagnostiques et non pour un dépistage dans le contexte de santé publique.

### L'angiographie coronarienne quantitative et l'échocardiographie intracoronarienne

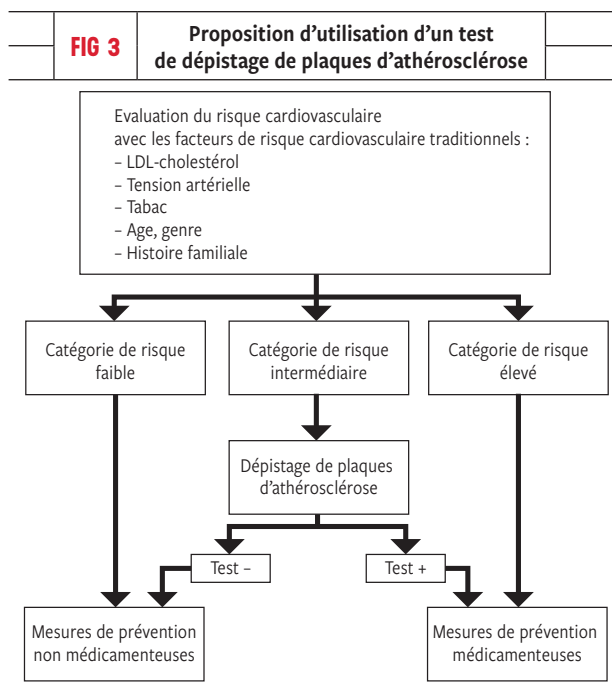
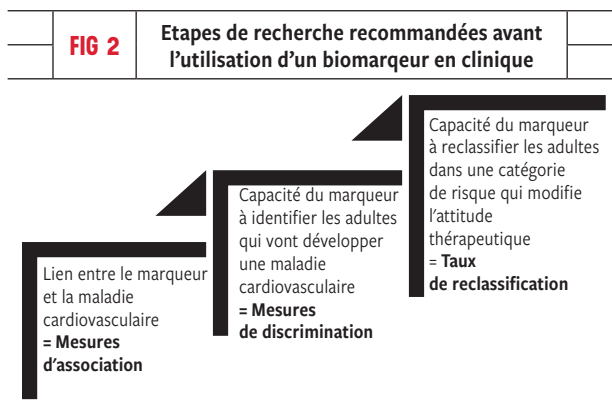
Ces deux modalités sont surtout utilisées dans un contexte de recherche et de procédures cliniques. Leurs complexité, risques inhérents et coûts élevés ne permettent pas leur application comme outil de prédiction du risque cardiovasculaire à grande échelle.

## DÉPISTAGE DE L'ATHÉROSCLÉROSE PAR L'IMAGERIE: PRO

### Mieux estimer le risque cardiovasculaire

Parmi les méthodes non invasives de mesure de l'athérosclérose, l'IMT et le CAC ont été les plus étudiés. L'IMT et le CAC carotidien prédisent le risque cardiovasculaire indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, mais seul le CAC a une valeur pronostique supplémentaire et permet d'améliorer la reclassification du risque cardiovasculaire (figure 2).<sup>16</sup>

Lors d'examen répétés plusieurs fois dans le temps, la progression de l'IMT n'a pas été associée au risque cardiovasculaire. Cependant, une méthode plus moderne de mise en évidence de plaques d'athérosclérose par imagerie volumétrique tridimensionnelle semble davantage prometteuse. En effet, une augmentation du volume de la plaque carotidienne a été associée avec la survenue d'événements cardiovasculaires.<sup>3</sup> Par conséquent, un adulte montrant une croissance de plaques d'athérosclérose sur une imagerie vasculaire devrait être considéré comme étant à haut risque cardiovasculaire.



Le CAC est un examen par tomographie assistée par ordinateur (CT) sans injection de contraste qui permet de visualiser des calcifications sur les artères coronaires. L'exposition aux rayonnements est à 1 mSv, comparable à la mammographie (0,8 mSv).<sup>7</sup> Les études de cohorte ont montré que jusqu'à 25% des adultes sans maladie cardiovasculaire préexistante peuvent être reclassifiés dans un groupe correspondant mieux à leur risque de développer un événement cardiovasculaire, grâce au CAC. Cette reclassification était particulièrement importante chez les patients à risque intermédiaire.<sup>16,17</sup> De plus, l'absence de CAC est associée à un taux faible d'événements cardiovasculaires. Ces deux éléments confirment l'utilité du CAC chez les patients à risque intermédiaire, chez qui l'attitude thérapeutique a de forte chance d'être adaptée en fonction du résultat du test, comme par exemple sur la figure 3.

### Mieux identifier les patients qui vont bénéficier des traitements préventifs

Seul un essai clinique comparant le dépistage de plaques d'athérosclérose versus l'absence de dépistage et examinant l'apparition d'événement cardiovasculaire chez des adultes sans maladie cardiovasculaire connue peut répondre à la question du bénéfice cardiovasculaire du dépistage. Un tel essai clinique nécessiterait des dizaines de milliers de patients qui devraient être suivis pendant de nombreuses années. En l'absence de fonds de l'industrie privée ou de ressources publiques pour soutenir un tel effort, ce type d'étude ne sera malheureusement jamais mené.

Il existe cependant des données de modélisation du bénéfice cardiovasculaire du dépistage en prévention primaire. Dans l'étude de cohorte MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) presque 1000 patients sans maladie cardiovasculaire ont eu un CAC et ont été suivis pour l'apparition d'événements cardiovasculaires. Les auteurs ont estimé que le nombre de patients à traiter par de la rosuvastatine pendant 5 ans pour éviter un infarctus était de 549 sans présence de calcification au CT coronaire (score CAC = 0), mais que ce nombre s'abaissait à 24 en présence d'un score CAC élevé.<sup>18</sup>

### Encourager les patients à adhérer à des mesures préventives

Une récente revue systématique n'a trouvé que trois essais cliniques randomisés pour évaluer le bénéfice du dépistage de l'athérosclérose par imagerie sur les comportements favorables à la santé. La conclusion des auteurs est que le dépistage par CAC peut améliorer l'adhérence au traitement et motiver les individus à modifier leur comportement ou leurs facteurs de risque cardiovasculaire.<sup>19</sup> Dans une étude randomisée contrôlée à Lausanne, le dépistage de plaques d'athérosclérose par ultrason n'a cependant pas permis d'aider les fumeurs à arrêter leur consommation de tabac.<sup>20</sup>

## CONCLUSION

En l'absence d'essais cliniques randomisés permettant de démontrer le bénéfice cardiovasculaire de dépister de l'athérosclérose chez un adulte asymptomatique, une utilisation ciblée des techniques d'imagerie vasculaire en prévention

primaire est l'attitude la plus appropriée. Sélectionner les patients à risque intermédiaire sur la base des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels permettra d'orienter au mieux l'attitude thérapeutique après la réalisation du test de dépistage d'athérosclérose.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les techniques d'imagerie les plus étudiées pour mettre en évidence de l'athérosclérose chez un adulte asymptomatique sont la mesure par ultrason de l'épaisseur de l'intima des carotides, appelé «IMT», et la mesure du calcium coronarien par tomодensitométrie axiale appelée «CAC»
- Ces techniques d'imagerie permettent de mieux classifier le risque cardiovasculaire lorsqu'elles sont ajoutées aux estimations du risque basées sur des facteurs de risque traditionnels, particulièrement dans les situations de risque intermédiaire
- Il n'existe pas de données scientifiques qui montrent que réaliser ces imageries se traduit par un avantage pour la santé des adultes ou des populations dépistées, raison pour laquelle l'utilisation de routine de ces imageries en pratique clinique n'est pas recommandée

1 [www.healthdata.org/switzerland](http://www.healthdata.org/switzerland) accédé le 6 novembre 2017.

2 \*\* Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.

3 Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke* 2013;44:1859-65.

4 Kakkos SK, Nicolaidis AN, Kyriacou E, et al. Computerized texture analysis of carotid plaque ultrasonic images can

identify unstable plaques associated with ipsilateral neurological symptoms. *Angiology* 2011;62:317-28.

5 Yeboah J, Polonsky TS, Young R, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Individuals Ineligible for Statin Therapy According to the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines. *Circulation* 2015;132:916-22.

6 \* Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other

negative risk markers for cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.

7 Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: Past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:579-96.

8 Falk E, Shah PK. The SHAPE guideline: Ahead of its time or just in time? *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:345-52.

9 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.

10 Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.

11 Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Thorac Imaging* 2017;32:W54-W66.

12 McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1643-53.

13 Criqui MH, Knox JB, Denenberg JO, et al. Coronary artery calcium volume and density: Potential interactions and overall predictive value: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:845-54.

14 Al Kindi M, Belanger AM, Sayegh K, et al. Aortic calcification progression in heterozygote familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2017;33:658-65.

15 Han D, Hartaigh BO, Gransar H, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017, epub ahead of print.

16 Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: The Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406.

17 \* Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.

18 Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: Implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet* 2011;378:684-92.

19 Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. *Atherosclerosis* 2014;236:338-50.

20 Rodondi N, Collet TH, Nanchen D, et al. Impact of carotid plaque screening on smoking cessation and other cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:344-52.

\* à lire

\*\* à lire absolument