



HAL
open science

Dépistage de l'ischémie myocardique par échocardiographie de stress dans une cohorte de 291 diabétiques sans antécédents de coronaropathie : indications, résultats, et facteurs associés à un test positif

Manon Bellaïche

► **To cite this version:**

Manon Bellaïche. Dépistage de l'ischémie myocardique par échocardiographie de stress dans une cohorte de 291 diabétiques sans antécédents de coronaropathie : indications, résultats, et facteurs associés à un test positif. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2020. dumas-03110018

HAL Id: dumas-03110018

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03110018>

Submitted on 14 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Thèse n° : 2020-166

Année : 2020

DÉPISTAGE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE PAR
ÉCHOCARDIOGRAPHIE DE STRESS DANS UNE COHORTE DE 291
DIABÉTIQUES SANS ANTÉCÉDENTS DE CORONAROPATHIE :
INDICATIONS, RÉSULTATS, ET FACTEURS ASSOCIÉS À UN TEST
POSITIF

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 22 Octobre 2020

Par **Manon BELLAÏCHE**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

JUGES : Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Madame la Professeur Marie Antoinette SEVESTRE

DIRECTEUR DE THÈSE: Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

A Monsieur le Professeur Christophe TRIBUILLOY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Chef du service de Cardiologie

Chef du Pôle "Cœur – Thorax – Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour vos riches enseignements en échographie et en cardiologie générale.

Votre expérience et vos commentaires avisés m'ont permis de progresser.

J'espère être digne de votre confiance.

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur Thoracique

Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Merci pour votre sourire, votre bienveillance et votre entrain quotidiens.

Votre disponibilité, vos conseils pendant les gardes à l'USIC m'auront fait grandir médicalement.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Médecine vasculaire)

Chef du Service de Médecine Vasculaire

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Thérapeutique)

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement, votre disponibilité, et le temps passé pour m'apporter une formation de qualité.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Dr Yohann Bohbot

Praticien Hospitalo-Universitaire (Cardiologie)

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je te remercie du précieux soutien tout au long de ce projet.

Au quotidien ta disponibilité sans faille, ton sens de l'humour et ta gentillesse ont été pour moi source d'inspiration.

A ma famille,

A ma maman, merci pour ton soutien infailible en toutes circonstances a toutes les étapes de ces longues années d'étude. Je ne serais pas arrivée jusque-là sans toi.

A mon papa, merci pour ta disponibilité constante, pour tes encouragements. Je suis fière d'être ta fille.

A mon mari, voilà bientôt 7 ans que tu partages ma vie. Je sais que je ne suis pas facile à supporter au quotidien. Tu me soutiens jour après jour et me rend meilleure. Merci de tout faire pour me faciliter la vie. J'espère que de belles surprises nous attendent tout au long de notre vie future.

A mon frère, malgré les nombreuses chamailleries depuis notre tendre enfance tu restes mon petit frère (enfin avec 15cm de plus) adoré. Je ferais tout pour toi.

A mes beaux-parents, merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans la famille et de vous soucier de mon bien-être.

A ma belle-sœur Hannah, depuis ta rencontre avec mon frère, tu as toujours été là pour moi et m'a toujours prodigué des conseils avisés. Tu restes toujours de bonne humeur malgré les épreuves. Toutes ces raisons font que tu comptes beaucoup pour moi. Et bien sûr tu as donné naissance à mon neveu adoré Dov pour qui tu es une maman exemplaire. On attend la suite...

A mes belles-sœurs Anaëlle et Myriam et leurs maris, voilà plusieurs années que je suis entrée dans la famille merci de m'avoir mise à l'aise. On a passé beaucoup de bons moments ensemble, j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres. A vos enfants plein d'entrain si craquants : Shirel, Arié, Tahel, Ethel, Noa ...

A mes cousins, avec qui j'ai tant partagé, tellement de fous rires. Pensée spéciale pour ma cousine Esther qui était ma « maitresse » dans mon enfance et qui a toujours cru en moi.

A mon oncle Xavier et ma tante Muriel, qui m'ont reçu chez eux de nombreux week-end, qui m'ont soutenu et m'ont offert ce fameux pull : « I'm the winner » après les résultats de la P1...

A mes amis,

A Meryl, Leslie et Rivka, mes amies d'enfance, une amitié sincère est née il y a 15 ans. Il serait trop long de passer en revue tous les bons moments passés ensemble. J'espère que nous resterons toujours aussi proches.

A mes Co-internes,

A Isabelle, par ta droiture, ta gentillesse, ta douceur tu es devenue une amie si importante.

A Agathe, au semestre en cardio B inoubliable, à nos fous rires, à ces heures de souffrance à Accro sport...

A Lorène, mon soutien précieux à la salle de sport, merci pour ton écoute, ta générosité et ta confiance.

A Jackie, ton calme et ta patience sont pour moi source d'inspiration. Sans oublier ton sens de l'aventure...

A Thomas, alias fils pour ton sens de l'humour, ton grand cœur.

A Seyhan, alias l'informaticien en herbe, pour ta droiture et ton sens des valeurs.

A Chloé, presque ma Co interne de promo, pour ton insouciance, ta légèreté, ta spontanéité et ton sens de l'humour ... Une belle rencontre de l'internat.

A Wahiba, pour ton sens de l'humour, pour toutes ces heures passées en échographie, pour tes conseils.

A Paul, pour ton phlegme sans faille.

A Alexis, que j'ai rencontré le semestre dernier au laboratoire d'échographie cardiaque, à ta spontanéité, ta bonne humeur.

A mes chefs de cardiologie,

A Valentin, merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton soutien. Sans toi ce semestre à Compiègne aurait été bien différent. Une belle rencontre de l'internat.

A Pierre, la force tranquille, pour ton calme et tes conseils

A Alexis, merci de m'avoir transmis ta rigueur, ton ardeur de travail, indispensables au métier de médecin.

A Floriane, chef au grand cœur, merci pour ta douceur, ton sens de l'écoute et tes conseils avisés.

A Quentin, merci pour ta disponibilité en semestre d'échographie, pour ces heures à nous apprendre l'ETO au Simu Santé.

A Gagan, pour ta bienveillance et ton écoute.

A Fanny, pour ta douceur, pour ton calme en toutes circonstances malgré les nombreuses gardes complexes que tu as eu (tu as bien mérité ton surnom de chat noir).

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Amiens et de Compiègne.

A tous ceux que j'aurais pu oublier mais que je porte dans mon cœur.

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	14
INTRODUCTION.....	15
1. Définition.....	15
1.1 Diabète de type 1	16
1.2 Diabète de type 2.....	16
2. Epidémiologie	17
3. Complications cardiovasculaires	17
4. Principes de l'échographie de stress.....	20
5. Objectifs	21
MATERIEL ET METHODES	22
1. Caractéristiques générales	23
1.1 Paramètres cliniques et démographiques.....	23
1.2 Paramètres de charge.....	23
1.3 Paramètres échographiques	23
2. Modalités d'examen	23
2.1 Le personnel	23
2.2. L'appareil d'échocardiographie.....	24
2.3 Le protocole de stress pharmacologique	25
2.4 Les motifs d'arrêt	26
2.5 Résultats du test.....	26
2.6 Etude statistique	28
RESULTATS	29
1. Caractéristiques cliniques à l'admission	29
2. Caractéristiques thérapeutiques des patients diabétiques	30
3. Complications du diabète	31
4. Paramètres échographiques	32
5. Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif chez l'ensemble des patients diabétiques	34
6. Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif chez les patients diabétiques asymptomatiques.....	36
7. Analyse de la relation entre positivité du test d'ischémie et lésions coronaires.....	39
DISCUSSION	41

CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES	58
RESUME.....	59
RESUME.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients diabétiques

Tableau 2 : Caractéristiques thérapeutiques des patients diabétiques

Tableau 3 : Complications micro et macro-angiopathiques du diabète

Tableau 4 : Paramètres du test d'ischémie

Tableau 5 : Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif dans l'ensemble de la population étudiée en analyse univariée

Tableau 6 : Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif dans l'ensemble de la population étudiée en analyse multivariée

Tableau 7 : Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif chez les patients asymptomatiques en analyse univariée

Tableau 8 : Analyse des paramètres associés à un test d'ischémie positif chez les patients asymptomatiques dans le modèle multivarié

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO: Antidiabétiques Oraux

ARA-2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ASE: American Society of Echocardiography

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BB : Beta Bloquants

BBG : Bloc de Branche Gauche

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

ECG : Electrocardiogramme

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FFR : Fractional Flow Reserve

FMT : Fréquence cardiaque Maximale Théorique

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IMC: Indice de Masse Corporelle

IVA: Artère Interventriculaire antérieure

LDL: Low Density Lipoprotein

NYHA: New York Heart Association

PAS : Pression Artérielle Systolique

VO2 : Débit d'oxygène consommé maximal théorique

W : Watt

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Caractéristiques cliniques différentielles des diabètes de type 1 et 2

Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 2

Figure 3 : Cascade ischémique et examens permettant son exploration.

Figure 4 : Flow chart des patients de l'étude

Figure 5: Appareil d'échocardiographie VIVID 9

Figure 6 : Protocole de perfusion de Dobutamine et d'Atropine

Figure 7 : Vascularisation coronaire en fonction de la segmentation ventriculaire gauche selon l'ASE

Figure 8: Parois ventriculaires gauche en échographie de stress schématisées sur un œil de bœuf

Figure 9 : Symptomatologie des patients

Figure 10 : Répartition des échographies d'effort et de stress pharmacologique.

Figure 11 : Résultats du test d'ischémie.

Figure 12 : Relation entre positivité du test d'ischémie et lésions coronaires compatibles

Figure 13 : Proportion de coronarographies après test d'ischémie négatif

Figure 14 : Descriptif des lésions coronaires objectivées en coronarographie

Figure 15 : Algorithme décisionnel de stratification du risque d'ischémie silencieuse

Figure 16 : Autre algorithme décisionnel de stratification du risque d'ischémie silencieuse

Figure 17 : Réserve coronaire normale à l'état basal et après injection d'adénosine

Figure 18 : Altération du Strain longitudinal régional en cas d'infarctus antérieur à droite, infarctus inféro latéral à gauche.

INTRODUCTION

1. Définition

Selon les critères diagnostiques de l'Organisation mondiale de la santé le diabète se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures, vérifiée à deux reprises ; ou par la présence de symptômes évocateurs de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ; ou par une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose¹. Il existe différents types de diabètes, les deux plus fréquents que nous développerons dans ce travail étant le type 1 et le type 2. Leurs caractéristiques cliniques respectives sont résumées dans la figure 1.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10%	> 90%
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare
Auto-immunité	Présente pour type 1A	Absente
Association HLA	Oui	Non
Obésité	Non	Fréquente
Acanthosis nigricans	Absent	Souvent présent
Caractère familial % de parents avec un diabète	2-4%	80%
Insulinosensibilité	Normale	Diminuée
Insulinosécrétion	Très basse	Variable
ADO	Inefficace	Efficace
Insulinothérapie	Indispensable	20% des cas
Complications chroniques	<ul style="list-style-type: none">• Pas avant 5 ans d'évolution• Complications à prédominance micro-angiopathique	<ul style="list-style-type: none">• Déjà présente dans 30% des cas au moment du diagnostic• Complications à prédominance macro-angiopathique

Figure 1 : Caractéristiques cliniques différentielles des diabètes de type 1 et 2

D'après *Revue médicale suisse* 2009 volume 5

1.1 Diabète de type 1

Il est caractérisé par une destruction des cellules β du pancréas à l'origine d'un défaut de sécrétion de l'insuline. Trois stades de la maladie sont habituellement décrits :

- le stade 1 avec présence d'anticorps traduisant une activation du système immunitaire contre les cellules β sans avoir de perte de fonctionnalité.
- le stade 2 avec retard de sécrétion d'insuline sans symptômes.
- le stade 3 avec l'apparition de symptômes générés par la destruction d'un grand nombre de cellules β .

Le mécanisme est le plus souvent auto immunitaire (dans 90% des cas) mais il peut également être idiopathique. Le diabète est généralement diagnostiqué dans l'enfance avec un début souvent brutal à type de syndrome cardinal ou plus rarement d'acidocétose inaugurale.

1.2 Diabète de type 2

Il représente 80 à 90% des diabètes². Les personnes les plus à risque sont les obèses, présentant une anomalie du métabolisme glucidique, ayant parfois des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies (noires, hispaniques) sont plus touchées. La physiopathologie du diabète de type 2 est illustrée dans la figure 2. L'histoire naturelle débute par une insulino-résistance avec incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles compensée par une insulinosécrétion qui permet de maintenir l'homéostasie glucidique, ce qui correspond à l'état pré diabète. Le stade diabète est marqué par un accroissement de la production hépatique de glucose en rapport avec une diminution de l'insulinosécrétion compensatrice à l'origine de l'hyperglycémie à jeun. Chez les patients présentant notamment une obésité androïde, la lipolyse des acides gras favorise l'insulinorésistance au niveau hépatique par diminution de la clairance de l'insuline, au niveau musculaire par inhibition compétitive de la captation du glucose. Une insulino-pénurie relative puis absolue survient secondairement (figure 2).

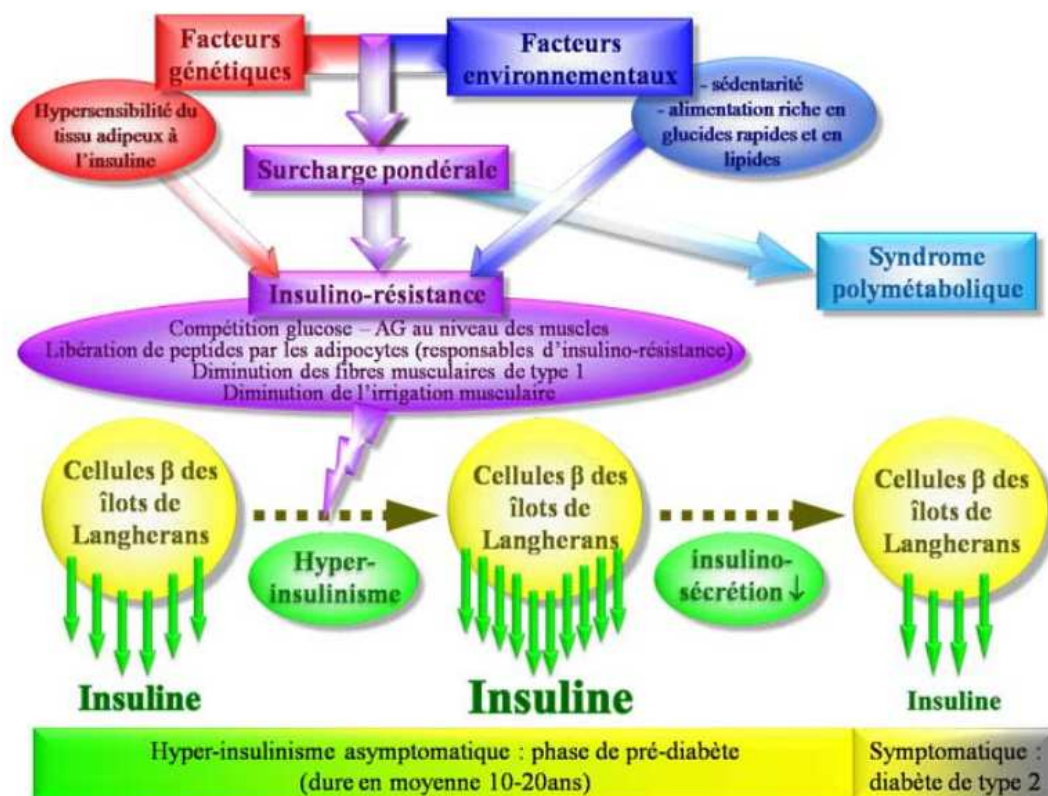


Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 2

D'après : Site *memobio.fr*

2. Epidémiologie

Le diabète est un problème majeur de santé publique. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014³. Elle a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les femmes diabétiques sont plus à risque de maladies cardiovasculaires et de complications.⁴ Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'amputation des membres inférieurs. La maladie coronarienne est impliquée dans 65 à 80% des décès chez les patients diabétiques⁴.

3. Complications cardiovasculaires

En aigu, le diabète peut occasionner des hypoglycémies ou un tableau d'acidocétose.

En chronique il peut être à l'origine de trois grandes complications :

- Micro angiopathie avec rétinopathie et néphropathie diabétique

- Macro angiopathie avec ischémie myocardique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).
- Polyneuropathie.

L'ischémie myocardique touche entre 20 et 30% des diabétiques⁵. Toutefois ce chiffre mérite d'être revu à la hausse. L'athérome coronaire non obstructif est plus fréquent chez les patients diabétiques : Dans une cohorte de patients diabétiques, plus de 46% avaient des calcifications coronaires traduisant de l'athérome coronaire⁶. Dans une autre série basée sur l'autopsie de patients diabétiques, la prévalence anatomique d'une maladie coronaire allait de 50 à 81%⁷.

La figure 3 illustre la physiopathologie de l'ischémie coronaire. La vasodilatation des artères coronaires en réponse à l'acétylcholine ou aux stimuli physiologiques est endommagée chez les patients diabétiques à l'origine d'une dysfonction endothéliale connue comme prédictive d'évènements cardiovasculaires, précédant la survenue de l'athérome⁸. La maladie coronaire chez les patients diabétiques est plus étendue, souvent pluri tronculaire, plus périphérique et affecte plus fréquemment les petits vaisseaux⁹. La plaque d'athérome est plus infiltrée par les macrophages et contient plus d'éléments lipidiques la rendant plus propice à la rupture¹⁰. La maladie coronaire peut être silencieuse du fait notamment d'une dénervation cardiaque¹¹ parfois à l'origine d'un retard diagnostique.¹²

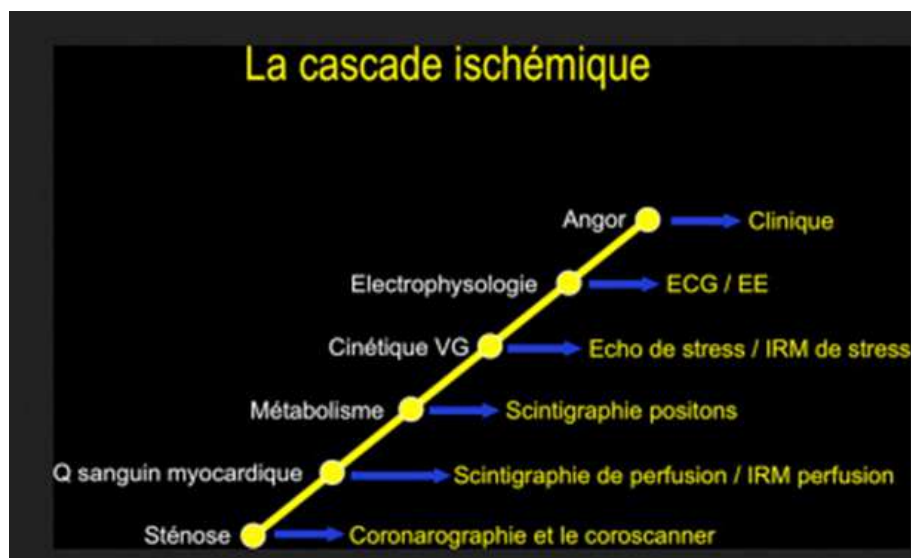


Figure 3 : Cascade ischémique et examens permettant son exploration. Apport de l'IRM et du scanner cardiaque en pratique clinique courante.

D'après G Barone Rochette.

Le bénéfice du dépistage de l'ischémie silencieuse est controversé. Il se justifie par le haut risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques athéromateux asymptomatiques, par la haute prévalence de l'ischémie silencieuse¹³, et par la fréquence élevée d'évènements en cas d'ischémie mise en évidence sur un test non invasif en l'absence de traitement¹⁴. Cependant, le dépistage engendre des coûts importants en termes d'économie de la santé et des risques de complications iatrogènes liées à la revascularisation des lésions asymptomatiques. De plus, l'intérêt de la revascularisation de lésions fonctionnellement significatives par rapport au traitement médical optimal seul est aujourd'hui discuté.

Les indications de dépistage de l'ischémie silencieuse chez le diabétique, basées sur une conférence d'experts de la société française de cardiologie sont actuellement¹⁵:

Diabète de type 2 et âge supérieur à 60 ans ou diabète évoluant depuis plus de 10 ans et deux facteurs de risques parmi les suivants :

- Dyslipidémie avec cholestérol total > 6.5 mmol/L et/ou LDL > 4.1 mmol/L, HDL < 0.9 mmol/L, triglycérides > 2.2 mmol/L et ou traitement hypolipémiant
- Tension artérielle > 140/90 mm Hg ou sous traitement hypotenseur
- Tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans
- Accident cardiovasculaire majeur chez un apparenté au premier degré
- Diabète type 1 et âge supérieur à 45 ans et évolution depuis plus de 15 ans et au moins deux autres facteurs de risque
- Diabète de type 1 et athérome ou protéinurie
- Diabète quel que soit le type avec micro albuminurie et au moins deux facteurs de risque
- Reprise d'une activité sportive chez un sédentaire après 45 ans.

L'association américaine du diabète (ADA) propose quant à elle le dépistage chez les diabétiques symptomatiques ou chez ceux présentant une anomalie de l'électrocardiogramme (ECG)¹⁶.

Le « gold standard » pour le dépistage des lésions coronaires repose sur la coronarographie. Il s'agit toutefois d'un examen invasif morphologique, qui peut être complété d'un examen fonctionnel, la FFR (Fractional Flow Reserve). Des examens non invasifs peuvent également être réalisés. Il en existe deux types : les imageries anatomiques et les imageries fonctionnelles. Les examens anatomiques sont essentiellement représentés par le score calcique et le coroscanner et ne donnent que des informations sur la présence ou non de

sténose sans évaluer le retentissement. Parmi les examens fonctionnels l'ECG d'effort reste un examen simple mais sa précision diagnostique reste faible¹⁷ et il n'est plus recommandé pour le dépistage de la coronaropathie¹⁸. La scintigraphie myocardique est davantage informative, même s'il existe des faux positifs chez le diabétique avec des anomalies perfusionnelles dont l'étendue et la sévérité laissent présager une atteinte coronaire souvent plus importante que celle démontrée angiographiquement. Cela reflète probablement une dysfonction microvasculaire sous-jacente chez le sujet diabétique sous-estimée par la coronarographie conventionnelle¹⁸. Enfin l'ischémie peut être dépistée par échographie de stress (effort ou pharmacologique) qui est aussi performante chez les diabétiques que chez les non diabétiques pour la stratification du risque d'ischémie¹⁴.

4. Principes de l'échographie de stress

L'échocardiographie de stress, est une échographie dynamique réalisée au cours d'un stress pharmacologique ou physique (épreuve d'effort) qui augmente la contraction myocardique par une stimulation bêta adrénergique. Elle apporte les mêmes renseignements qu'une épreuve d'effort classique mais elle permet surtout l'analyse segmentaire de l'ensemble des parois ventriculaires gauche. Elle permet donc de déceler une ischémie myocardique, de quantifier son étendue et la localisation myocardique et ainsi, souvent, d'en déduire l'artère coupable. Les différentes modalités de stress pharmacologiques sont la perfusion de Dobutamine ou de Dipyridamole.

L'ensemble des échographies de stress pharmacologiques dans ce travail ont été réalisées en utilisant la Dobutamine (généralement couplée à l'atropine). La Dobutamine est une catécholamine de synthèse qui se lie surtout aux récepteurs B1 et dans une moindre mesure aux récepteurs alpha2 et bêta2. A faibles doses (5 à 20 gamma/kg/min), elle a un effet essentiellement inotrope positif et à doses plus élevées (20 gamma/kg/min), celle-ci a un effet inotrope mais aussi chronotrope positif. L'atropine est un antagoniste cholinergique qui agit en se fixant aux récepteurs de l'acétylcholine. Sur le plan physiopathologique, l'extraction d'oxygène par les myocytes étant quasiment maximale au repos, une augmentation des besoins nécessite une augmentation du débit coronaire. Une limitation du débit coronaire en rapport avec une sténose s'accompagnera d'une ischémie myocardique. La Dobutamine induit une augmentation de la contractilité des différentes parois ventriculaires gauches qui débute dès les faibles doses et qui se poursuit à l'approche de la fréquence cardiaque maximale.

L'échocardiographie d'effort est pratiquée sur une bicyclette ergométrique. Elle permet d'effectuer un effort physique progressif en position semi-assise.

Les images d'échographie sont acquises au repos et tout au long de l'exercice (ou de la perfusion de Dobutamine) ; début, milieu et pic, ainsi qu'en récupération en réalisant les différentes incidences : la coupe apicale quatre cavités, trois cavités, deux cavités et parfois des incidences supplémentaires (parasternale ou apicale 5 cavités).

5. Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient :

- 1) De décrire les caractéristiques cliniques, démographiques et biologiques des patients diabétiques, sans antécédents de coronaropathie, ayant bénéficié d'une échocardiographie de stress (effort ou pharmacologique) au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens entre Janvier 2017 et Décembre 2018 dans le cadre du dépistage de l'ischémie myocardique.
- 2) D'identifier les facteurs prédictifs de positivité de l'échocardiographie de stress dans cette population.
- 3) D'évaluer, parmi les patients ayant un test positif, la proportion de patients ayant des anomalies à la coronarographie compatibles avec le résultat du test.

MATERIEL ET METHODES

Deux mille-onze patients ont bénéficié d'une échocardiographie de stress (effort ou pharmacologique) au CHU d'Amiens entre Janvier 2017 et Décembre 2018 comme indiqué dans le flow chart (figure 4). Sept-cent-sept, soit 35% des patients n'avaient pas d'antécédents de coronaropathie. Parmi ces 707 examens, 576 (81%) ont été réalisés pour dépister une ischémie myocardique, dont 327 chez des patients diabétiques (62%). Trente-six patients ont été exclus de l'étude en raison de données manquantes. Deux-cent quatre-vingt-onze patients ont finalement été inclus dans notre base de données électronique.

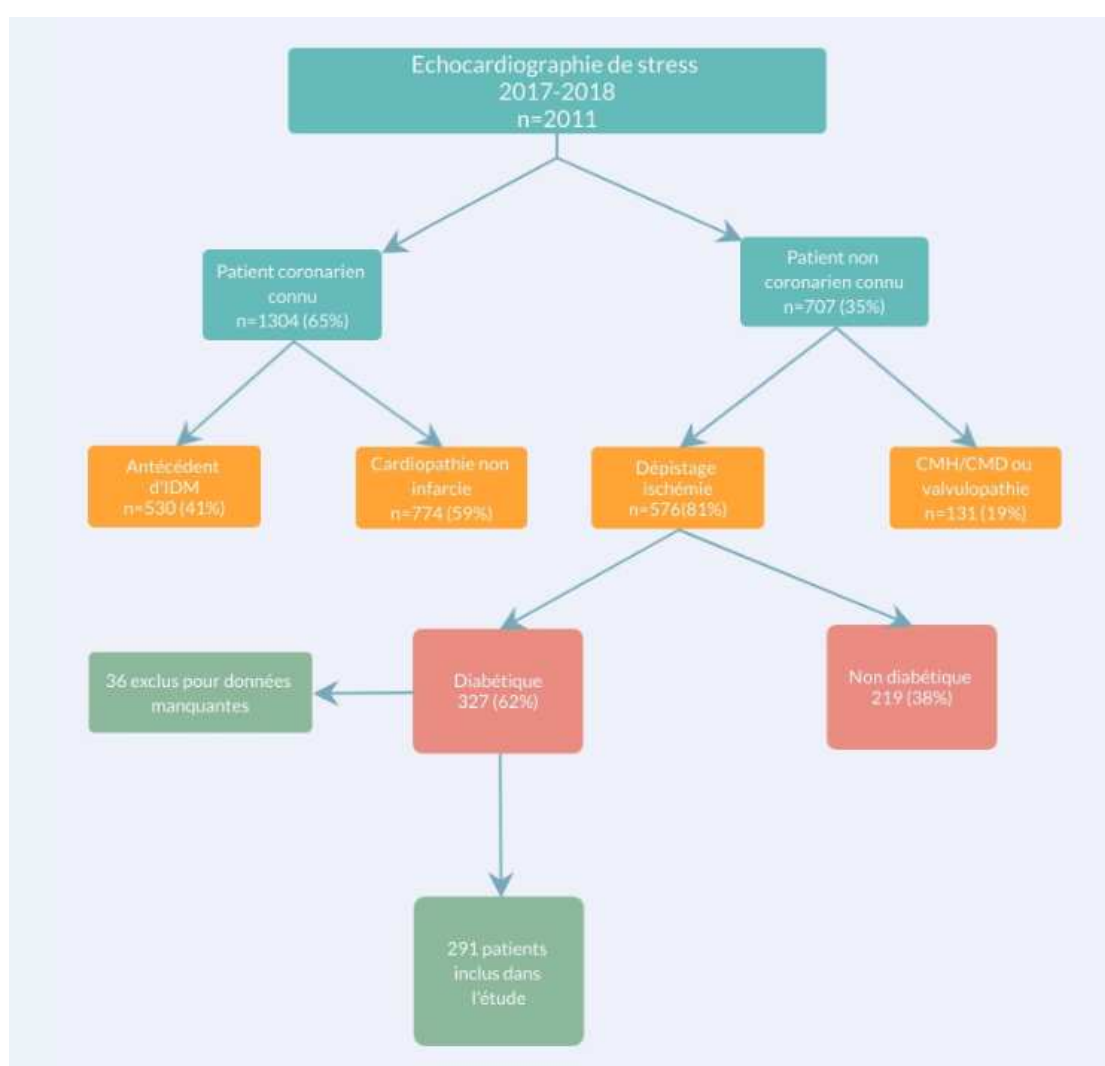


Figure 4 : Flow chart des patients de l'étude

1. Caractéristiques générales

1.1 Paramètres cliniques et démographiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été recueillies au moment de l'inclusion comprenant : l'âge, le sexe, le poids, la présence de facteurs de risques cardiovasculaire surajoutés tels que l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie ainsi que le taux de Low Density Protein (LDL) moyen, l'antécédent de tabagisme actif qu'il soit sevré ou non, le type de diabète, l'équilibre glycémique reflété par le taux d'hémoglobine glyquée (HBA1c), la présence d'anomalies à l'ECG à type de bloc de branche gauche (BBG) ou de troubles de la repolarisation, un antécédent d'AVC quel qu'en soit l'origine ou de fibrillation atriale (FA). Nous avons notifié les complications du diabète éventuelles : rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique avec ou sans insuffisance rénale chronique (ainsi que le taux de créatinine moyen), athérome carotidien ou des membres inférieurs. Nous avons précisé la symptomatologie au moment de l'examen en utilisant la classification NYHA (New York Heart Association) pour évaluer la dyspnée et recherché la présence de douleurs thoraciques, de malaises ou de palpitations. Les traitements anti hypertenseurs, antidiabétiques, antiagrégants et anticoagulants éventuels ont également été recueillis.

1.2 Paramètres de charge

Nous avons relevé la tension artérielle et la fréquence cardiaque au début de l'examen et les performances à l'effort, comprenant la charge en Watt (W) et en Mets, le double produit qui se définit par la pression artérielle systolique (PAS) au pic de l'effort multipliée par la fréquence cardiaque (FC) maximale atteinte, le pourcentage de la fréquence cardiaque maximale tolérée atteint ($FMT = 220 - \text{âge}$), et le pic de PAS à l'effort. Nous avons également précisé la survenue de troubles du rythme éventuels.

1.3 Paramètres échographiques

Sur l'examen de repos nous avons précisé la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et l'existence de troubles de cinétique éventuels. Si l'examen était positif échographiquement, nous avons renseigné le nombre de segments concernés ainsi que la (les) paroi(s) atteinte(s).

2. Modalités d'examen

2.1 Le personnel

Au moins deux personnes étaient présentes dans la salle lors de l'examen :

- Une infirmière, en charge de la gestion du protocole de stress (dose de l'agent pharmacologique ou des paliers du test d'effort) et de la surveillance clinique (ECG, TA, FC ...), ayant une bonne connaissance du déroulement de l'examen et apte à manier les drogues nécessaires à la réanimation et le défibrillateur.
- Un médecin cardiologue, spécialisé en échocardiographie ayant une bonne connaissance des différents protocoles et de leur application ainsi qu'une expertise de l'évaluation de la cinétique ventriculaire gauche. La réalisation d'une centaine d'examens au minimum étant nécessaire pour l'acquérir¹⁹.

2.2. L'appareil d'échocardiographie

Deux caractéristiques techniques sont indispensables pour obtenir une image de qualité et reproductible : la numérisation de l'image qui permet une présentation à l'écran de 4 cellules correspondant à une boucle systolo-diastolique synchronisée sur le tracé ECG et l'imagerie harmonique qui permet une amélioration de la qualité des images bidimensionnelles permettant une analyse plus fine de la cinétique segmentaire.

L'échographe utilisé pendant cette étude est le Vivid 9 (General Electric, Milwaukee WI USA).



Figure 5 : Appareil d'échocardiographie : VIVID 9

2.3 Le protocole de stress pharmacologique

Le protocole de perfusion de Dobutamine et d'Atropine est présenté dans la figure 6. La dose initiale est de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ puis majorée par paliers de 2 à 3 min jusqu'à 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ sous contrôle ECG et tensionnel. Lorsque la FMT n'était pas atteinte sous dose maximale de Dobutamine le recours à l'atropine est possible à raison de 0.25mg/minute. L'examen peut parfois être sensibilisé par un effort isométrique consistant à faire serrer au patient une balle en mousse entre ses doigts. Le test se finit généralement par l'injection d'un β bloquant de courte durée d'action en général l'Aténolol (ou l'Isoprotérène en cas de contre-indication) pour permettre une décélération plus précoce de la fréquence cardiaque. Pour garder une linéarité de la relation entre la VO_2 (débit d'oxygène consommé maximal théorique) et l'intensité de l'exercice, l'utilisation de protocoles en rampe avec augmentation programmée constante de la puissance est recommandée. Selon les capacités fonctionnelles, des paliers de 25 W/2 minutes ou 10W/min sont possibles. Pour l'individualisation du protocole on peut calculer la VO_2 max et la puissance en Watt correspondante. Ces paramètres peuvent être calculés par la machine une fois que les données individuelles, l'âge le sexe le poids et la taille ont été entrées dans le logiciel.

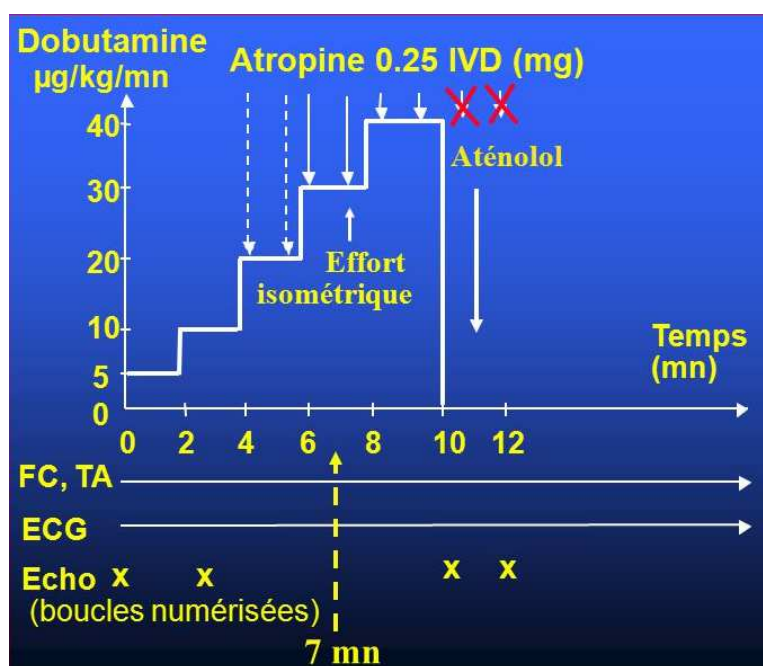


Figure 6 : Protocole de perfusion de Dobutamine et d'Atropine

2.4 Les motifs d'arrêt

L'examen était arrêté quand la FMT était atteinte ou avant en cas :

- d'impossibilité du patient à continuer l'effort ou d'échec d'accélération de la FC par les agents pharmacologiques,
- de test positif sur le plan clinique avec douleurs thoraciques ou de franche ischémie sur le plan électrique et/ou échocardiographique,
- de signes de mauvaise tolérance : HTA > 240/120 mmHg, hypotension artérielle persistante, troubles du rythme ventriculaires, insuffisance ventriculaire gauche, mauvaise tolérance fonctionnelle.

2.5 Résultats du test

Le test a été considéré comme significatif lorsque la fréquence cardiaque maximale obtenue était supérieure à 85% de la FMT et/ou lorsque le double produit était supérieur à 25 000 (pour les échographies d'effort exclusivement).

Le test a été considéré comme positif cliniquement cas de survenue de douleurs thoraciques qu'elles soient typiques ou non, électriquement en cas de sous-décalage du segment ST non ascendant, significatif de plus de 1,5 mm, et échocardiographiquement en cas d'apparition d'une anomalie de la cinétique segmentaire : réduction de l'épaississement (hypokinésie), absence d'épaississement (akinésie), mouvement systolique paradoxal (dyskinésie) de la paroi myocardique. La mise en évidence d'une ischémie myocardique nécessitant une exploration systématique et rigoureuse de l'ensemble des segments du ventricule gauche, les images étaient revues en diminuant la vitesse de défilement et les anomalies confirmées par un deuxième opérateur au moindre doute. Pour l'analyse de la cinétique, la classification en 16 segments définie par l'American Society of Echocardiography (ASE) a été utilisée dans notre travail, chaque segment correspondant à un territoire coronaire (figure 7). Le résultat de l'examen était rapporté sur un œil de bœuf regroupant l'ensemble des segments du myocarde ventriculaire gauche (figure 8).

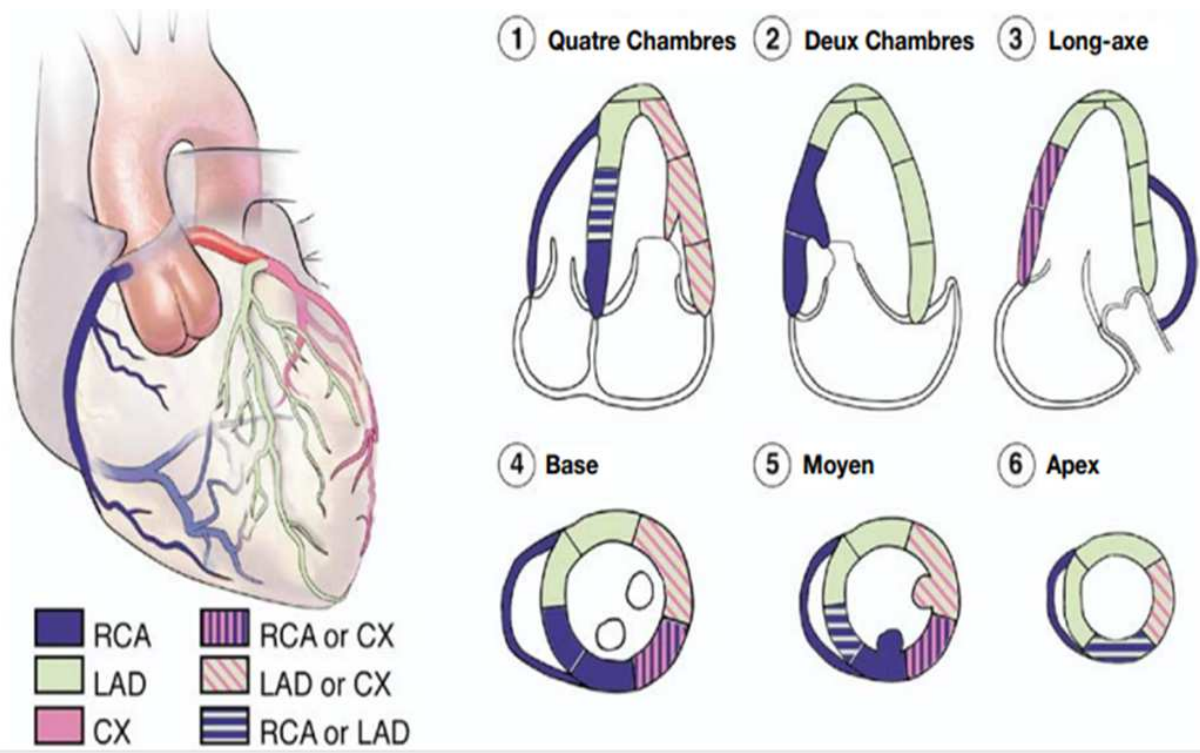
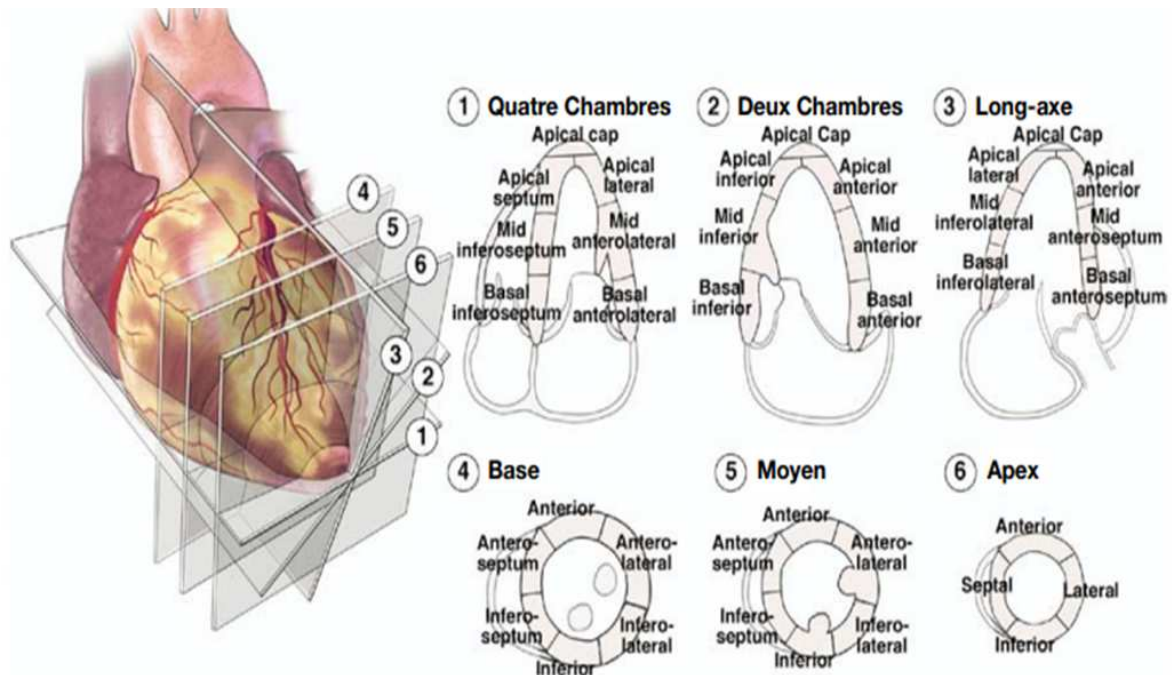


Figure 7 : Vascularisation coronaire en fonction de la segmentation ventriculaire gauche selon la Société Américaine d'échocardiographie (ASE)

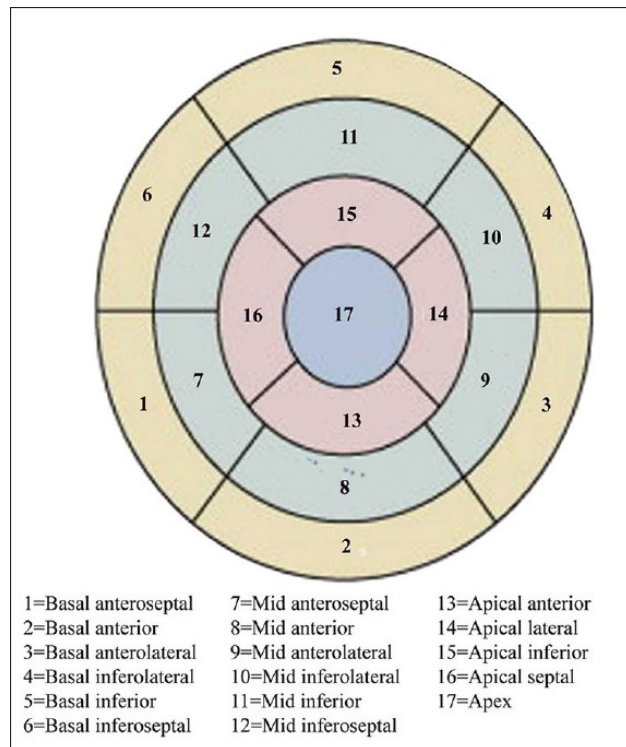


Figure 8 : Parois ventriculaires gauches schématisées sur un œil de bœuf

2.6 Etude statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, New York). Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives en pourcentage de fréquence et valeur absolue. La population de l'étude était divisée en deux groupes : test d'ischémie positif et test d'ischémie négatif. Les relations entre les variables continues et les 2 groupes (test positif ou négatif) ont été explorées par le test t de Student (pour les variables normalement distribuées) ou le test U de Mann-Whitney (pour les variables à distribution non normale). Nous avons utilisé la statistique χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour évaluer l'association entre les variables catégorielles et les 2 groupes. Les prédicteurs de positivité de l'examen ont été identifiés à l'aide d'une régression logistique. Toutes les variables associées à un test positif en analyse univariée ($p < 0.10$) ont été testées dans un modèle multivarié. Tous les tests étaient bilatéraux. La significativité statistique a été retenue pour des valeurs de $p < 0.05$.

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques à l'admission

Les caractéristiques cliniques et démographiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Notre population était constituée de 55% d'hommes avec une moyenne d'âge de 62ans. La symptomatologie des patients est illustrée dans la figure 9. Cinquante-huit patients (19.9%) étaient symptomatiques à type de dyspnée d'effort, 4 patients (1.4%) avaient présenté un épisode de syncope. Des épisodes de palpitations étaient rapportés chez 18 patients (6,2%) et des douleurs thoraciques suspectes d'angor chez 13 patients (4.5%). Trente-huit patients (13,1%) avaient des douleurs thoraciques atypiques et 160 patients (54%) étaient totalement asymptomatiques.

Quarante-quatre patients (15%) avaient un diabète de type 1. Parmi les 247 patients (85%) porteurs d'un diabète de type 2, la majorité (66%) était traitée par antidiabétiques oraux et 44% avaient de l'insuline. Les diabètes étaient bien contrôlés dans l'ensemble avec une HBA1c moyenne de 7.55%.

Une HTA était retrouvée chez 66% des patients, 99 (30.6%) patients avaient un antécédent de tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 3 ans) et 197 (67%), une dyslipidémie, bien contrôlée, avec un LDL moyen à 0.99g/l. Seize patients (5.5%) avaient un antécédent d'AVC ischémique ou hémorragique et 12 patients (4.1%) avaient présenté un épisode de FA documentée.

Des anomalies ECG telles que des troubles de la repolarisation ou la présence d'un bloc de branche gauche (BBG) ont été mises en évidence chez 42 patients (14.4%).

	Population totale(n=291)
Sexe masculin (n, %)	160(55%)
Age(années)	62±11
Dyspnée d'effort (n, %)	58(19.9%)
Syncope (n, %)	4(1.4%)
Palpitations (n, %)	18(6.2%)
Douleur thoracique typique (n, %)	13(4.5%)
Douleur atypique (n, %)	38(13.1%)
Diabète de type 1(n, %)	44(15.1%)
Diabète de type 2 sous ADO (n, %)	164(56.4%)
Diabète de type 2 sous insuline (n, %)	83(28.5%)
HBA1c (%)	7.55 ±1.59
Dyslipidémie (n, %) :	197(67.7%)
LDL cholestérol (g/L)	0.99±0.83
Tabagisme (n, %)	89(30.6%)

Hypertension artérielle (n, %)	193(66.3%)
AVC (n, %)	16(5.5%)
Fibrillation atriale (n, %)	12(4.1%)
ECG : Troubles de la repolarisation ou bloc de branche gauche (n, %)	42(14.4%)

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients diabétiques ayant bénéficié d'une échographie d'effort ou de stress

AVC: accident vasculaire cérébral, ADO: antidiabétiques oraux, ECG: électrocardiogramme
 Les variables continues à distribution normale sont exprimées sous forme de moyenne \pm déviation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres.

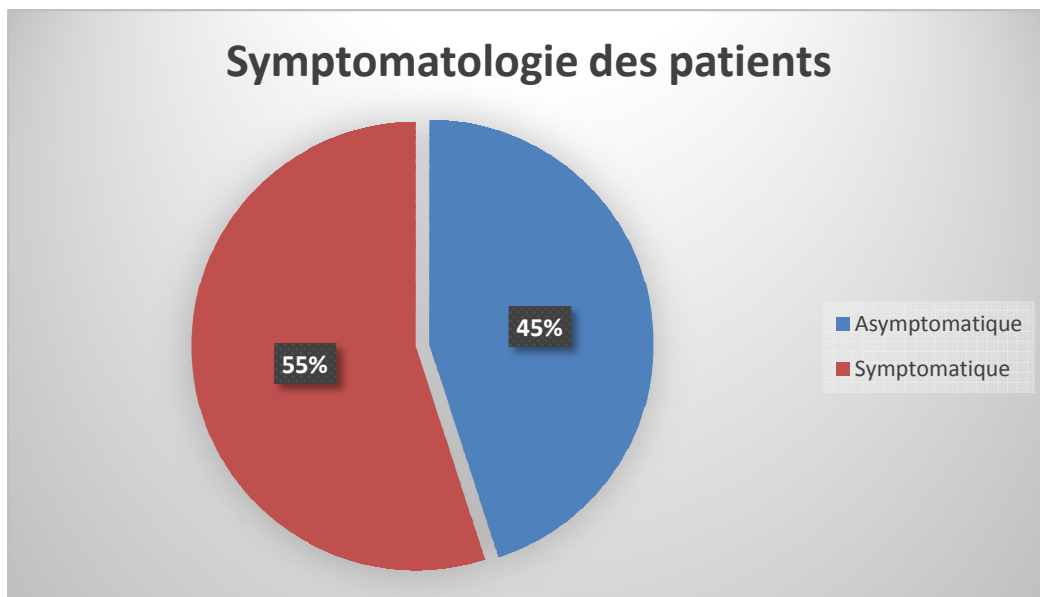


Figure 9 : Symptomatologie des patients.

2. Caractéristiques thérapeutiques des patients diabétiques

Les traitements des patients sont résumés dans le tableau 2.

Cent-soixante-dix (58.4%) patients étaient sous IEC ou ARA2 et 30.9% sous beta bloquants. Un traitement par inhibiteur calcique était prescrit chez 22.3% des patients et des diurétiques chez 28.9% des patients. Un traitement par Metformine était prescrit chez 205 patients soit 70.4% et un autre antidiabétique oral (parfois associés) chez 110 patients (37.8%). Cent vingt-cinq patients (43%) étaient traités par insuline injectable. Le traitement comportait une statine pour 166 (57%) patients, un traitement antiagrégant pour 42% des patients et un traitement anticoagulant pour 23 (7.9%) patients.

Traitement	Population totale (n=291)
Anti hypertenseur	
IEC/ARA2 (n, %)	170(58.4%)
Beta bloquants (n, %)	90(30.9%)
Inhibiteurs calciques (n, %)	65(22.3%)
Diurétiques (n, %)	84(28.9%)
Anti diabétique	
Metformine (n, %)	205(70.4%)
Autre ADO (n, %)	110(37.8%)
Insuline (n, %)	125(43%)
Autres traitements	
Statine (n, %)	166(57%)
Anti-agrégants (n, %)	124(42.6%)
Anti-coagulants (n, %)	23(7.9%)

Tableau 2: Caractéristiques thérapeutiques des patients diabétiques

IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2: Anti récepteurs de l'angiotensine 2, ADO : Antidiabétiques oraux

Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne \pm 1 dérivation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres

3. Complications du diabète

Les principales complications du diabète sont détaillées dans le tableau 3.

Le diabète était compliqué d'une rétinopathie diabétique chez 59 (20%) patients et d'une néphropathie diabétique chez 67 (23%) patients. Une insuffisance rénale chronique était rapportée chez 17.5% des patients avec un taux de créatinine moyen à 93micromol/L.

Un athérome quel que soit sa localisation était mis en évidence chez 124 (42.6%) patients. L'athérome carotidien sans sténose était retrouvé chez 97 (33%) patients tandis qu'une sténose surajoutée était présente chez 11% des patients.

Soixante-dix-sept patients (26%) souffraient d'AOMI avec sténose surajoutée chez 31 (10%) patients.

Variables	Population totale (n=291)
Rétinopathie diabétique (n, %)	59(20.3%)
Néphropathie diabétique (n, %)	67(23%)
Insuffisance rénale chronique (n, %) :	51(17.5%)
Taux de créatinine (micromol/L)	93.56 \pm 93.51
Athérome (n, %)	124(42.6%)
Athérome carotidien sans sténose (n, %)	97(33.3%)
Sténose carotidienne (n, %)	33(11.3%)
Athérome membres inférieurs (n, %)	77(26.5%)
Sténose des membres inférieurs (n, %)	31(10.7%)

Tableau 3: Complications micro et macro angiopathiques de la population diabétique

Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne \pm 1 dérivation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres.

4. Paramètres échographiques

Les paramètres d'effort sont résumés dans le tableau 4. Notre étude comprenait 186 échocardiographies d'effort (63.9%) et 105 échocardiographies à la Dobutamine comme illustré sur la figure 10. Les résultats du test sont illustrés sur la figure 11. Le résultat était positif chez 32 patients (11%). Il était positif sur le plan échographique exclusivement chez 13 patients, positif échographiquement et électriquement chez 11 patients et positif sur les 3 plans chez un seul patient. Deux patients avaient un résultat positif exclusivement clinique et cinq patients exclusivement électrique.

La charge en Watt moyenne était de 102 ce qui correspondait à 5.3Mets. La durée moyenne de l'effort était d'environ 7 minutes et 30 secondes. La tension artérielle systolique au pic de l'effort était de 176 mm Hg en moyenne. Le double produit moyen était de 25 748. La FMT moyenne approchait le seuil de significativité, à 84.67%. Des extrasystoles ventriculaires (ESV) isolées per effort étaient mises en évidence chez 9% des patients. La FEVG moyenne au repos était conservée à 60%.

Paramètres d'effort	Population totale (n=291)
Echographie d'effort (n, %)	186(63.9%)
Résultat positif :	32(11%)
-Clinique (n, %)	4(1.4%)
-Electrique (n, %)	17(5.84%)
-Echographique (n, %) :	25(8.6%)
Nombre de segments positifs	2.52 ± 1.05
Troubles du rythme pendant le test :	
-Extrasystoles ventriculaires isolées (n, %)	27(9.3%)
- Doublets d'ESV (n, %)	3(1%)
- Extrasystoles atriales (n, %)	7(2.4%)
- Fibrillation atriale (n, %)	2(0.7%)
FEVG au repos(%)	60±4
Troubles de cinétique au repos :	
-Hypokinesie (n, %)	2(0.01%)
-Akinésie (n, %)	10(3.4%)
Charge(Watt)	102±33.81
Charge(Mets)	5.3±1.43
Durée de l'effort (minutes)	7.47±2.55
Tension artérielle systolique au pic de l'effort (Mm d'Hg)	176.08±32.73
Double produit	25748.75±14164
Pourcentage de la FMT	84.67±12.46

Tableau 4 : Paramètres du test d'ischémie

FMT : fréquence cardiaque maximale théorique. Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne ±1 dérivation standard. Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres.

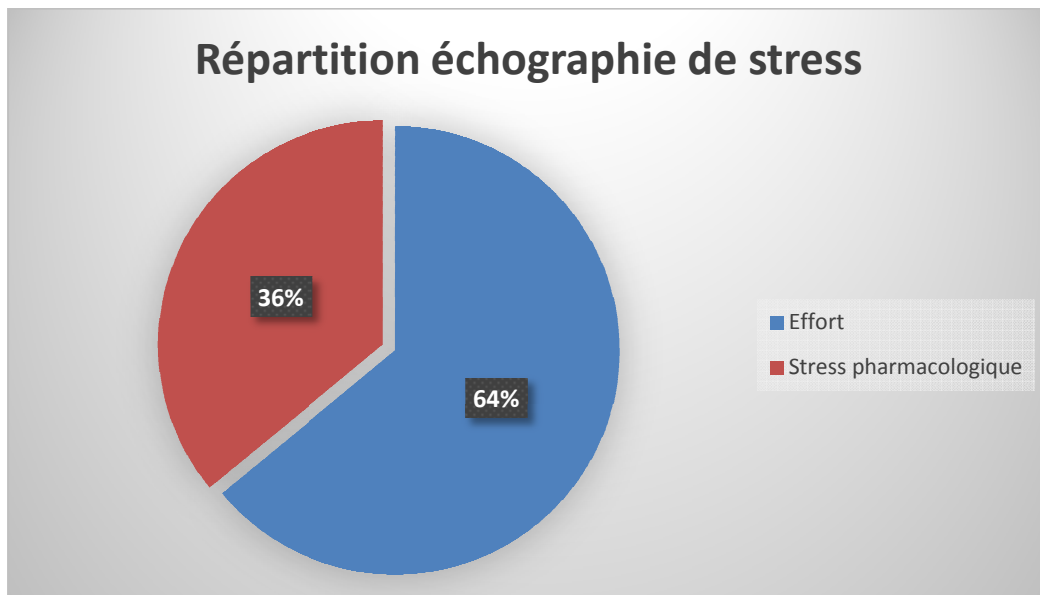


Figure 10 : Répartition des échographies d'effort et de stress pharmacologique

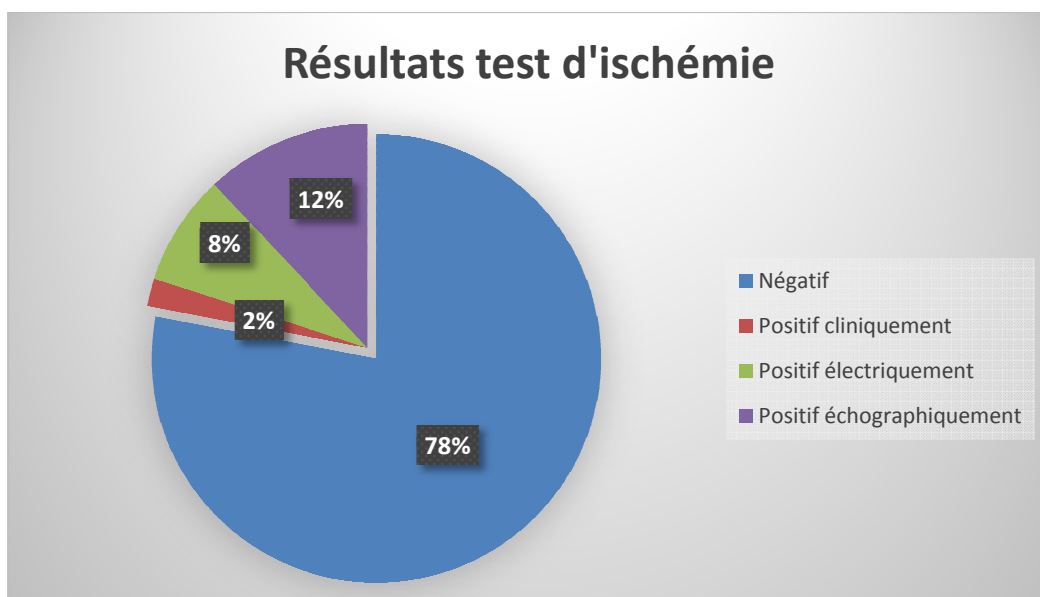


Figure 11 : Résultats du test d'ischémie

5. Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif chez l'ensemble des patients diabétiques

En analyse univariée chez l'ensemble des patients diabétiques de l'étude, la dyspnée d'effort (OR 2.78 ; IC 95%(1.27-6.08) ; p=0.011), la présence de troubles de la repolarisation ou d'un BBG sur l'ECG de repos (OR 3.22 ; IC 95(1.4-7.43); p=0.01), le tabagisme (OR 2.55 ; IC 95%(1.21-5.36), p=0.01), la rétinopathie diabétique (OR 3.7 ; IC 95%(1.72-7.98) ; p=0.01), l'athérome carotidien (OR 2.49 ; IC 95%(1.18-5.24) ; p=0.02) ainsi que la sténose carotidienne (OR 2.50, IC 95%(0.99-6.37); p =0.05) étaient associés à un test d'ischémie positif en régression logistique.

Les patients du groupe test positif n'étaient pas plus âgés (p=0.57) et n'avaient statistiquement pas plus de symptômes (à l'exception de la dyspnée d'effort) que dans l'autre groupe (tous les p>0.16). Le type de diabète (type 1 versus 2) ainsi que l'HbA1c n'étaient pas statistiquement associés à un test positif (p=0.93 et p=0.77 respectivement) Les patients du groupe test positif n'avaient statistiquement pas plus de dyslipidémie, d'HTA, de néphropathie diabétique ou d'insuffisance rénale chronique que ceux avec un test négatif (tous les p>0.21).

Nous n'avons pas mise en évidence de lien entre la présence d'AOMI, qu'elle soit sténosante ou non et la présence d'un test positif (les deux p>0.27). L'antécédent d'AVC et la FA n'étaient pas associés à un test d'ischémie positif (p=0.84 et p=0.13 respectivement). (Tableau 5).

Variables	Test négatif (n=259)	Test positif (n=32)	OR (IC 95%)	P value
Age (années)	62.18±11.69	63.37±8.59	1.01 (0.98-1.04)	0.57
Sexe masculin (n, %)	145(56%)	15(46.9)	1.442(0.69-3.01)	0.33
Dyspnée d'effort (n, %)	46(17.8%)	12(37.5%)	2.78 (1.27-6.08)	0.011
Syncope (n, %)	3(1.2%)	1(3.1%)	2.75 (0.28-27.28)	0.39
Palpitations (n, %)	17(6.6%)	1(3.1%)	0.46 (0.06-3.57)	0.46
Angor typique (n, %)	10(3.9%)	3(9.4%)	2.58 (0.67-9.9)	0.17
Diabète type 1 (n, %)	39(15.1%)	5(15.6%)	1.05 (0.38-2.88)	0.93
HbA1c	7.54±1.59	7.64±1.69	1.04 (0.82-1.32)	0.77
Troubles de la repolarisation ou BBG sur ECG (n, %)	32(12.35%)	10(32%)	3.22 (1.4-7.43)	0.01
Hypertension artérielle (n, %)	172(66.4%)	21(65.6%)	0.96 (0.45-2.09)	0.93
Dyslipidémie (n, %) :	176 (68%)	21(65.6%)	0.9 (0.42-1.95)	0.79
LDL cholestérol (g/L)	1.00±0.87	0.97±0.38	0.96 (0.55-1.69)	0.89
Tabagisme (n, %)	73(28%)	16(50%)	2.55 (1.21-5.36)	0.01
Diabète compliqué (n,%) :	69(26.6%)	9(28.1%)	1.08 (0.48-2.44)	0.86
Insuffisance rénale (n, %) :	47(18.1%)	4(12.5%)	1.55 (0.52-4.6)	0.43
Créatinine (micromol/L)	96.14±99.06	74.18±18.9	0.99 (0.98-1.01)	0.22
Néphropathie diabétique (n, %)	67(23%)	10(31.3%)	1.61 (0.72-3.6)	0.25
Rétinopathie diabétique (n, %)	59(29.3%)	14(43.8%)	3.7 (1.72-7.98)	0.01
Athérome (n, %)	107(41%)	17(53.1%)	1.61 (0.77-3.36)	0.21
Athérome membre inférieurs (n, %)	66(25.5%)	11(34.4%)	1.53 (0.7-3.34)	0.28
Sténose membre inférieurs (n, %)	26(10%)	5(15.6%)	1.66 (0.59-4.68)	0.34
Athérome carotidien (n, %)	80(30.9%)	17(53.1%)	2.49 (1.18-5.24)	0.02
Sténose carotidienne (n, %)	33(11.3%)	7(21.9%)	2.50 (0.99-6.37)	0.05
AVC (n, %)	14(5.4%)	2(6.3%)	1.17 (0.25-5.38)	0.84
Fibrillation atriale (n, %)	9(3.5%)	3(9.4%)	2.87 (0.74-11.22)	0.13
Traitement par insuline (n, %)	112(43.2%)	13(40.6%)	1.11 (0.53-2.35)	0.78

Tableau 5 : Résultats du test d'ischémie en analyse univariée chez l'ensemble des patients diabétiques de l'étude

OR : Odd ratio ; IC95% : Intervalle de confiance ; BBG : Bloc de branche gauche ; ECG : Electrocardiogramme ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HbA1c : Hémoglobine glyquée. Les variables continues à distribution normale sont exprimées sous forme de moyenne \pm déviation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres.

L'âge, le sexe, la prescription d'un traitement par insuline ainsi que toutes les variables avec $p < 0.10$ en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. (Tableau 6).

En analyse multivariée dans l'ensemble de la population diabétique, les facteurs indépendamment associés à un test d'ischémie positif étaient une dyspnée d'effort (OR ajusté 4.34 ; IC 95% (1.7-11.03) ; $p=0.002$), un tabagisme (OR ajusté 3.21 ; IC 95%(1.29-7.98) ; $p=0.01$), des anomalies ECG telles que BBG ou troubles de la repolarisation (OR ajusté 4.03 ; IC 95%(1.51-10.77 ; $p=0.005$) et la rétinopathie diabétique (OR ajusté 5.96 ; IC 95%(2.25-15.83) ; $p=0.00$). L'athérome ou la sténose en regard des carotides n'était plus statistiquement associé à un test positif après ajustement ($p=0.19$ et $p=0.23$ respectivement).

Variables	OR (IC 95%)	P value
Age (années)	0.99 (0.95-1.04)	0.66
Sexe féminin	2.08 (0.87- 4.93)	0.10
Dyspnée d'effort	4.34 (1.70-11.03)	0.002
BBG ou troubles de la repolarisation	4.03 (1.51-10.77)	0.005
Tabagisme	3.21 (1.29-7.98)	0.01
Athérome carotidien	2.01 (0.71-5.67)	0.19
Sténose carotidienne	2.16 (0.62-7.46)	0.23
Rétinopathie diabétique	5.96 (2.25-15.83)	<0.001
Traitement par insuline	1.06 (0.32-2.36)	0.52

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'un test positif chez l'ensemble des patients diabétiques de l'étude

HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance

Les variables continues à distribution normale sont exprimées sous forme de moyenne \pm déviation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres

6. Analyse des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à un test d'ischémie positif chez les patients diabétiques asymptomatiques

Les résultats du test d'ischémie chez les patients diabétiques asymptomatiques sont résumés dans le tableau 7 pour l'analyse univariée et dans le tableau 8 pour l'analyse multivariée.

En analyse univariée, des anomalies ECG telles que la présence d'un BBG ou de troubles de la repolarisation au repos (OR 3.95 ; IC95%(1.32-11.79); $p=0.014$), le tabagisme (OR 3.32 ; IC95%(1.2-9.21) ; $p=0.021$) et la rétinopathie diabétique (OR 3.51 ; IC95%(1.26-9.74) ; $p=0.02$) étaient statistiquement associés à la présence d'un test d'ischémie positif chez les patients diabétiques asymptomatiques à l'instar de l'ensemble de la population. Toutefois, chez les patients asymptomatiques, l'athérome carotidien et la sténose carotidienne n'étaient pas associés à un test d'ischémie positif ($p=0.18$ et $p=0.98$ respectivement).

Variabes	Test négatif (n=173)	Test positif (n=17)	OR (IC 95%)	P value
Age (années)	62.9±10.89	60.66±8.71	0.98 (0.94-1.03)	0.42
Sexe masculin (n, %)	109(63%)	8(47.1%)	1.92 (0.7-5.21)	0.20
Diabète type 1 (n, %)	24(13.9%)	3(17.6%)	1.33 (0.36-4.98)	0.67
HBA1c	7.57±1.53	7.52±1.81	0.99 (0.7-1.37)	0.93
Troubles de la repolarisation ou BBG sur ECG (n, %)	21(12.1%)	6(35.3%)	3.95 (1.32-11.79)	0.014
Hypertension artérielle (n, %)	115(66.5%)	10(58.5%)	0.72 (0.26-1.99)	0.53
Dyslipidémie (n, %) :	117(67.6%)	11(64.7%)	0.88 (0.31-2.49)	0.81
LDL cholestérol (g/L)	0.91±0.57	1.00±0.40	1.24 (0.99-2.59)	0.57
Tabagisme (n, %)	52(30.1%)	10(58.8%)	3.32 (1.2-9.21)	0.021
Diabète compliqué (n, %) :	48(27.7%)	4(25.5%)	0.80 (0.25-2.58)	0.71
Insuffisance rénale (n, %) :	36(20.8%)	1(5.9%)	0.24 (0.03-1.85)	0.17
Créatinine (micromol/L)	92.47±65.47	70.5±15.37	0.98 (0.95-1.01)	0.15
Néphropathie diabétique (n, %)	43(24.9%)	5(29.4%)	1.26 (0.42-3.78)	0.68
Rétinopathie diabétique (n, %)	35(20.2%)	8(47.1%)	3.51 (1.26-9.74)	0.02
Athérome (n, %)	80(46.2%)	8(47.1%)	1.03 (0.38-2.8)	0.95
Athérome membre inférieurs (n, %)	49(28.3%)	4(23.5%)	0.78 (0.24-2.5)	0.68
Sténose membre inférieurs (n, %)	17(9.8%)	2(11.8%)	1.22 (0.26-5.81)	0.8
Athérome carotidien (n, %)	62(36.3%)	9(52.9%)	1.98 (0.73-5.39)	0.18
Sténose carotidienne (n, %)	20(11.6%)	2(11.8%)	1.02 (0.22-4.79)	0.98
AVC (n, %)	8(4.6%)	0	0	0
Fibrillation atriale (n, %)	6(3.5%)	2(11.8%)	3.71 (0.69-20.02)	0.13
Traitement par insuline (n, %)	73(42.2%)	8(47.1%)	0.82 (0.30-2.23)	0.70

Tableau 7 : Résultats du test d'ischémie en univariée chez les patients diabétiques asymptomatiques.

OR : Odd ratio ; IC95% : Intervalle de confiance ; BBG : Bloc de branche gauche ; ECG : Electrocardiogramme ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HBA1c : Hémoglobine glyquée. Les variables continues à distribution normale sont exprimées sous forme de moyenne ±1 déviation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres

En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à un test d'ischémie positif chez les patients diabétiques asymptomatiques étaient : les anomalies ECG de repos (OR ajusté 3.99 ; IC 95%(1.16-13.75) ; p=0.03) ; le tabagisme (OR ajusté 4.43 ; IC 95%(1.28-15.29) ; p=0.02) et la présence d'une rétinopathie diabétique (OR ajusté 5.06 ; IC 95% (1.52-16.82) ; p=0.008).

Variables	OR (IC 95%)	P value
Age (années)	0.98 (0.93-1.04)	0.54
Sexe féminin	4.02 (1.21-13.4)	0.02
Bloc de branche gauche ou troubles de la repolarisation	3.99 (1.16-13.75)	0.03
Tabagisme	4.43 (1.28-15.29)	0.02
Rétinopathie diabétique	5.06 (1.52-16.82)	0.008
Traitement par insuline	1.74 (0.5-6.03)	0.39

Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'un test positif chez les patients diabétiques asymptomatiques

Les variables continues à distribution normale sont exprimées sous forme de moyenne \pm déviation standard.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et nombres.

7. Analyse de la relation entre positivité du test d'ischémie et lésions coronaires

Trente-deux patients ont eu un test d'ischémie positif. Parmi eux la coronarographie a été réalisée chez 19 patients (59%). Celle-ci retrouvait des lésions coronaires significatives c'est à dire avec stenose coronaire supérieure à 50% chez 12 patients (63%). Parmi eux 9 (75%) coronarographies retrouvaient des lésions compatibles avec le résultat attendu en échographie d'effort. Chez 13 patients la coronarographie n'a pas été réalisée pour plusieurs motifs : aspect clinique ou électrique douteux, test d'ischémie complémentaire négatif ou ischémie limitée échographiquement.

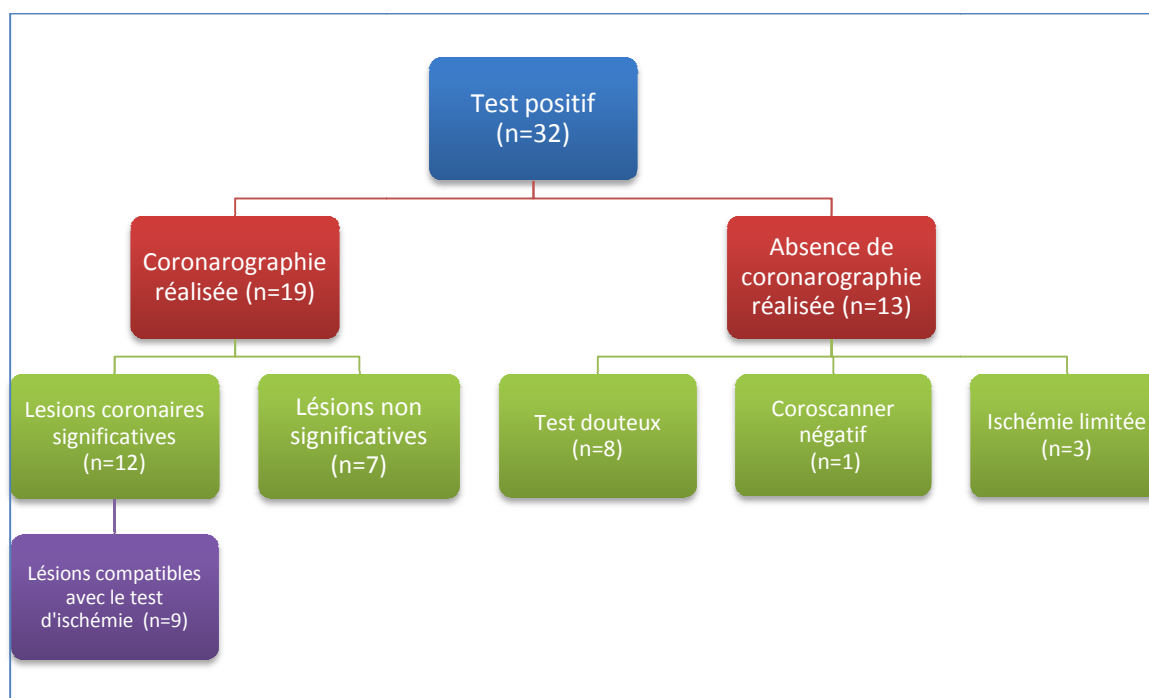


Figure 12 : Corrélation entre la positivité du test d' ischémie et lésions coronaires compatibles

Deux cent cinquante-neuf patients ont eu un test négatif(cf figure 13). Parmi eux 7 patients ont bénéficié d'une coronarographie pour plusieurs motifs : troubles de la cinétique présents au repos, réalisation d'un test d' ischémie complémentaire qui s'est avéré positif.

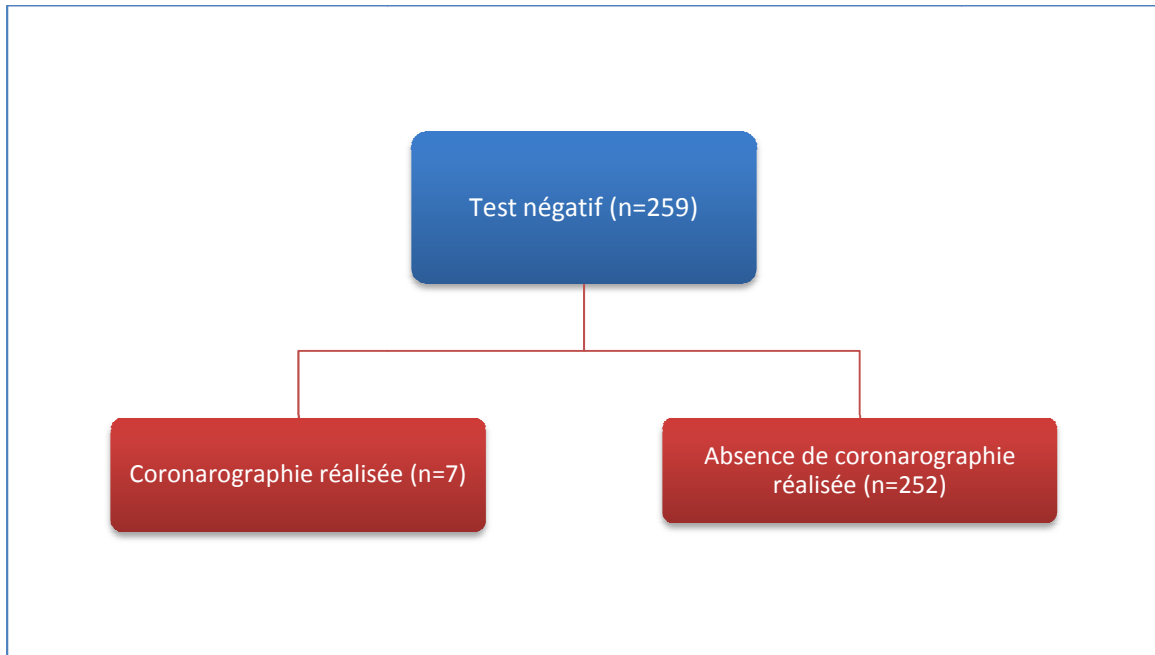


Figure 13 : Proportion de coronarographies après test d'ischémie négatif

Au total 26 patients ont bénéficié d'une coronarographie. Celle-ci retrouvait des lésions coronaires significatives chez 19 patients. L'atteinte était tritronculaire pour 9 patients soit 35% de l'ensemble des examens angiographiques réalisés, bitronculaire chez 5 soit 19% des patients et enfin monotronculaire chez 5 soit 19% des patients (cf figure 14).

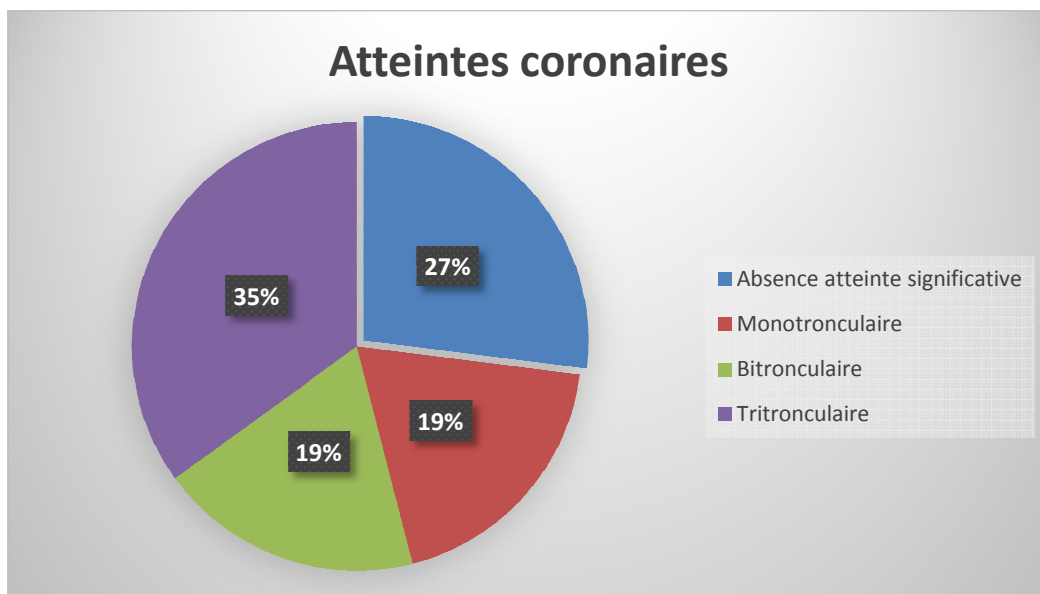


Figure 14 : Descriptif des lésions coronaires objectivées en coronarographie

DISCUSSION

Dans notre étude nous avons analysé 291 patients diabétiques sans antécédents coronariens ayant bénéficié d'une échographie d'effort ou de stress pharmacologique au CHU d'Amiens entre Janvier 2017 et Décembre 2018 dans le cadre de la recherche d'ischémie. Environ la moitié des patients étaient symptomatiques et 85% d'entre eux avaient un diabète de type 2. Chez les patients symptomatiques, la dyspnée d'effort était associée à un test d'ischémie positif ($P=0.011$). Toutefois celle-ci pouvait être d'origine multifactorielle en rapport avec une surcharge pondérale, ou en rapport avec une maladie pulmonaire chronique. La présence d'un angor typique n'était toutefois pas associée à un test d'ischémie positif ($P=0.17$) possiblement par manque de puissance. La prévalence de l'angor était de seulement 4% dans notre population totale.

En analyse multivariée dans notre étude chez l'ensemble des patients diabétiques la présence d'un bloc de branche gauche ou de troubles de repolarisation était associée à un test d'ischémie positif avec un OR de 4.03 ($p=0.05$). Dans une cohorte de 102 diabétiques de type 2²⁰ dépistés par tests fonctionnels (ECG d'effort, scintigraphie ou échographie de stress) les anomalies ECG étaient également associées à la présence d'une coronaropathie (OR 8.9, $P=0.028$). Les anomalies ECG retenues dans cette étude étaient toutefois plus larges que celles retenues dans la nôtre. Elles comprenaient : troubles de la repolarisation, axe gauche, présence d'onde q de nécrose, bloc de branche gauche, ondes T négatives. De même dans une cohorte italienne de 925 diabétiques non insulino requérants, les anomalies du segment ST étaient associés a un risque relatif d'ischémie silencieuse de l'ordre de 10 avec $p<0.05$ ²¹.

En analyse multivariée nous avons retrouvé une association statistique forte entre rétinopathie diabétique et test d'ischémie positif avec un OR à 5.96 ($p<0.001$). Xiao-Rong²² avaient également montré que la rétinopathie diabétique était associée à un test d'ischémie positif dans une population de 614 patients diabétiques dépistés par scintigraphie myocardique. La prévalence de l'ischémie coronaire silencieuse augmentait avec la sévérité de l'atteinte ophtalmologique, donnée dont nous ne disposons pas pour ce travail. Les auteurs ont évoqué plusieurs raisons pour expliquer cette association. Tout d'abord les complications micro et macro vasculaires partagent des mécanismes communs incluant la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif et l'inflammation. De plus, la rétinopathie diabétique reflète également l'atteinte microvasculaire myocardique. Enfin, l'ischémie myocardique n'est pas liée uniquement à l'atteinte des artères coronaires mais aussi à une micro angiopathie myocardique ce qui s'illustre par le fait qu'il est possible d'avoir une coronarographie

normale avec un test d'ischémie positif. Plusieurs études²²⁻²⁴ ont montré que la dyslipidémie était associée à un test d'ischémie positif contrairement à notre étude, possiblement en raison d'une incidence élevée (67%) d'antécédent de dyslipidémie dans notre population avec cependant un traitement adapté (LDL moyen à 0.99 g/l). Le sexe masculin n'était pas associé à un test positif ce qui contraste avec les études antérieures^{17,19,21}. Cela illustre la prévalence croissante des évènements cardiovasculaires chez les femmes, d'origine multifactorielle notamment en raison de l'augmentation du tabagisme dans cette population. De manière similaire, l'âge²³⁻²⁵ avancé retrouvé dans plusieurs études n'était pas prédicteur d'évènements, ce qui peut s'expliquer par l'âge moyen relativement jeune de notre population (62 ans). Une autre étude menée sur 60 diabétiques asymptomatiques dépistés par scintigraphie au Dipyridamole²⁶ avait montré que l'hypertension artérielle était statistiquement associée à un test d'ischémie positif ($p < 0.01$), ce qui n'a pas été retrouvé dans notre travail. L'augmentation de l'épaisseur intima media en regard de la carotide était également prédictive d'ischémie ($p < 0.01$) dans ce travail(26) et était corrélée à la sévérité de l'ischémie myocardique. La prévalence d'ischémie modérée à sévère passait ainsi de 4.5 % à 25 % chez les patients avec épaisseur intima media supérieure à 0.8cm en comparaison aux patients avec une épaisseur normale. Un antécédent de tabagisme actif était également associé à un test d'ischémie positif en analyse multivariée dans notre travail avec un OR de 3.21 ($p = 0.01$).

La prévalence de l'ischémie coronaire silencieuse dépistée par échographie de stress était de 11% dans notre étude soit plus faible que celle retrouvée dans la littérature qui oscille entre 7 et 65% selon une méta analyse²⁷. Celle-ci incluait notamment l'étude DYNAMIT²⁸, étude ouverte, menée sur 631 diabétiques de type 2 qui avait retrouvé une prévalence supérieure à notre étude de l'ordre de 21.5% avec un âge moyen de 64 ans et un dépistage réalisé par test d'effort sur vélo ou scintigraphie au Dypyridamole. Il s'agissait toutefois d'une population à haut risque avec au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires et une HBA1c moyenne à 8.6% contre 7.5% dans notre étude, 89% d'hypertendus contre 66% dans notre étude, et une prévalence de dyslipidémie de l'ordre de 80% contre 67% dans notre étude. De même la méta analyse incluait l'étude BARDOT²⁹ menée sur 400 diabétiques dépistés par scintigraphie myocardique qui retrouvait une prévalence d'ischémie silencieuse de 22%. Il s'agissait de nouveau d'une population plus à risque que la nôtre avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires, en majorité hypertendue (87%), avec une prévalence de dyslipidémie élevée de l'ordre de 82%, une atteinte rénale fréquente (47% contre 23% dans notre étude)

avec un recours à l'insuline dans la moitié des cas contre 43% dans notre étude. Sa prévalence dépend donc du choix de la population étudiée et du test d'ischémie choisi.

L'intérêt du dépistage de l'ischémie silencieuse demeure controversé. Les études DYNAMIT²⁸, DIAD³⁰ et DADDY³¹ et FACTOR³² n'avaient pas montré de bénéfice à ce dépistage en termes de survenue d'évènement cardiovasculaire. L'étude DIAD³⁰, randomisée en double aveugle menée sur 1123 diabétiques de type 2 asymptomatiques et sans antécédents coronariens avait retrouvé une incidence équivalente d'évènements cardiaques (Décès d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non léta) à 5 ans dans le groupe dépistage par scintigraphie myocardique au Technetium (2.7%) versus le groupe absence de dépistage (3%)(P=0.73). De manière similaire, l'étude DYNAMIT²⁸ avait retrouvé une incidence d'évènements cardiaques de 8.9% dans le groupe dépistage versus 8.4% dans le groupe contrôle avec une valeur de p globale pour les deux études précédemment citées à 0.7. L'étude DADDY³¹ menée sur 520 patients avait montré une incidence d'évènements cardiaques de 4.6% dans le groupe dépistage versus 5.4% dans le groupe suivi (P=0.68). L'étude Factor³² menée sur 900 diabétiques de type 1 et 2 n'avait pas montré de bénéfice en termes de survenue d'évènements dans le groupe dépistage par coroscanner : 6.2% versus 7.6% dans le groupe traitement médical pour un suivi moyen de 4 ans(P=0.38). Cependant, d'autres auteurs ont retrouvé des résultats plutôt en faveur du dépistage systématique. Faglia et al.³³ avaient en effet montré dans une cohorte de 141 patients, que ceux ayant bénéficié d'un dépistage par échographie de stress au Dipyramidole avaient un taux d'évènements cardiaque divisé par 3 par comparaison au groupe contrôle.

Le bénéfice principal présumé de l'évaluation précoce de la présence d'une ischémie myocardique dans une population asymptomatique serait l'identification de patients à haut risque dont la survie serait améliorée par le recours à un processus de revascularisation coronaire. Toutefois des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature. Dans l'étude COURAGE³⁴, le traitement par intervention percutanée combiné à un traitement médical intensifié n'a pas démontré de supériorité en termes de mortalité globale et d'infarctus du myocarde par rapport au traitement médical seul avec un taux d'évènements de 19% dans le groupe traitement médical contre 18.5% dans le groupe dépistage(P=0.62) chez 2287 coronariens dont un tiers de diabétiques. De même dans BARI³⁵, après 5 ans de suivi, il n'a pas été mis en évidence de différence de mortalité ni d'évènements majeurs (décès/Infarctus du myocarde /AVC) entre le groupe revascularisé (par angioplastie ou revascularisation chirurgicale) en première intention et celui traité par traitement médical exclusif. Toutefois une étude de population observationnelle³⁶ menée sur près de 10 000

patients avait montré le bénéfice de la revascularisation en comparaison au traitement médical intensif en termes de diminution de la mortalité et d'infarctus du myocarde. Les recommandations de l'ESC 2018³⁷ précisent les situations où une revascularisation serait associée à une amélioration pronostique : atteinte du tronc commun ou de l'IVA supérieure à 50 % ou atteinte tritronculaire avec dysfonction ventriculaire gauche.

Lorsqu'une revascularisation est envisagée la revascularisation chirurgicale semble préférable à un traitement endovasculaire. Dans l'étude SYNTAX³⁸ qui impliquait 1800 patients dont 25% de diabétiques avec atteinte coronarienne pluritronculaire la survenue du critère composite (décès toute cause, AVC, IDM, nouvelle revascularisation) a été plus fréquente dans le groupe « traitement endovasculaire » (17,8 %) que dans le groupe « revascularisation chirurgicale » (12,4 %). L'une des hypothèses serait que le pontage, permet via le branchement sur la partie moyenne de la coronaire, de traiter non seulement la lésion coupable mais d'éviter les conséquences d'une progression de l'athérosclérose en amont sur la partie proximale de la coronaire³⁹. D'autre part, à l'issue de la revascularisation endovasculaire, on observe chez les patients diabétiques d'une part des resténoses coronariennes survenant de façon plus fréquente avec les stents nus et d'autre part des thromboses de stents plus fréquentes avec les stents actifs⁴⁰. L'évolution des pratiques médicales peut néanmoins influencer ces résultats. Des stents nus étaient utilisés dans ces deux études alors que les stents actifs ont démontré une nette réduction des ré hospitalisations pour nouvelle revascularisation⁴¹. L'absence de preuve solide de l'intérêt du dépistage chez le diabétique asymptomatique et de la revascularisation coronaire qui peut en découler explique que l'ADA ne recommande pas le dépistage des diabétiques à haut risque de maladie coronaire dans la mesure où l'ensemble de la population diabétique devrait déjà bénéficier d'un contrôle intensif des facteurs de risques cardiovasculaires. La recherche de maladie coronaire dans l'optique d'une éventuelle revascularisation, ne s'envisage alors qu'en cas d'AVC, d'anomalies ECG, de maladie artérielle périphérique, de dyspnée inexpliquée ou de douleur thoracique. De plus la revascularisation est même discutée chez les patients symptomatiques. En effet, l'étude ISCHEMIA⁴² a récemment démontré que la revascularisation coronaire dans l'angor stable ne diminue pas la mortalité globale ou cardiovasculaire mais améliore les symptômes et donc la qualité de vie des patients. Certains auteurs évoquent également une meilleure observance du traitement médical après le diagnostic de cardiopathie ischémique mais aucun essai contrôlé n'a établi cette affirmation⁴³, au prix toutefois d'une altération de la qualité de vie. Un test faussement rassurant peut à l'inverse conduire à délaissier le traitement médical.

Différents outils peuvent être utilisés pour le dépistage de la maladie coronaire. Le score calcique réalisé à partir d'un scanner thoracique sans injection synchronisé à l'ECG permet de quantifier les calcifications coronariennes dont la quantité reflète l'abondance de plaques jeunes non calcifiées potentiellement instables. Il constitue un puissant indicateur prédictif d'évènements coronariens ischémiques et il est étroitement corrélé à la morbi-mortalité coronarienne : L'étude MESA⁴⁴ menée sur 6800 patients pendant 4 ans a démontré que les « Odds ratio » d'évènements coronariens des patients avec un score calcique entre 100 et 300 et >300 étaient de 7,7 et de 9,7, respectivement en comparaison aux patients avec score calcique <100 (P<0.001). Il est utile pour évaluer le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients à risque faible ou modéré (ESC 2019)⁴⁵. Lors du suivi de l'étude VADT⁴⁶, les malades diabétiques avec un âge moyen de 61 ans ayant un score calcique inférieur à 100 avaient un risque cardiovasculaire faible alors que ceux ayant un score calcique supérieur à 400 avaient un risque cardiovasculaire élevé proche de 50% sur 5 années de suivi. Chez les patients avec un score calcique bas le taux d'évènements était plus bas dans le groupe traitement médical intensif versus traitement standard (P= 0.03). Dans le groupe score calcique élevé, le taux d'évènements ne différait pas entre les deux groupes (P=0.21). Cela semble suggérer l'intérêt d'un traitement agressif des facteurs de risques cardiovasculaires à un stade précoce pour diminuer les évènements cardiovasculaires. Ainsi cet examen pourrait être utile en première intention afin de stratifier le risque de maladie coronaire et d'orienter ou non le patient vers un test d'ischémie.

L'échographie de stress prend une place croissante dans le dépistage du fait de son moindre coût en comparaison aux autres techniques, d'une sensibilité et d'une spécificité excellente (respectivement entre 82¹⁹ et 85⁴⁷% ; et entre 81¹⁹-93⁴⁷%) même en cas d'atteinte coronaire monotronculaire. Elle n'identifie toutefois pas l'athérome coronaire sub-clinique. Un couplage avec une imagerie anatomique comme le coroscanner pourrait augmenter sa rentabilité diagnostique. Des lésions serrées angiographiquement peuvent ne pas induire d'ischémie alors que à l'inverse l'ischémie peut survenir pour des lésions semblant bénignes anatomiquement⁴⁸. Chang et al. avaient montré à titre d'exemple que le coroscanner et la scintigraphie étaient complémentaires pour prédire les évènements cardiaques à court et long terme⁴⁹. Elle a également un rôle prépondérant dans l'évaluation du risque pré opératoire notamment chez les patients diabétiques en attente d'une transplantation rénale⁵⁰ et chez ceux devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire à haut risque . Le rythme de répétition des échographies de stress est encore incertain. Elhendy et al.⁵² avaient mis en évidence un taux d'évènements cardiovasculaires de 9% sur une moyenne de 3 ans : pendant les deux

premières années, aucun patient du groupe test d'ischémie négatif n'avait présenté d'évènements mais le taux d'évènements augmentait graduellement les années suivantes pour atteindre 7.6% à la fin de la 4^{ème} année. Ceci pouvant être lié à la progression de l'atteinte coronaire. La répétition du test d'ischémie après deux ans pourrait permettre de reclasser le risque des patients avec test d'ischémie initial négatif. Quand les résultats de l'échographie de stress suggéraient une atteinte monotronculaire, aucun évènement cardiaque n'était objectivé au cours de la première année. Le taux d'évènements augmentait lors du suivi alors que ce n'était pas le cas dans le groupe avec test d'ischémie négatif (52). En l'absence de geste de revascularisation réalisé, répéter l'examen à 1 an peut être utile pour détecter la progression des anomalies fonctionnelles. Pour guider le clinicien dans le choix approprié des examens de dépistage, de nombreux algorithmes ont été élaborés tenant compte du profil du patient dont voici deux exemples (cf. figures 15 et 16). Ceux-ci peuvent tous être mis en défaut, ce qui implique une prise en charge personnalisée de chaque patient. Leur utilisation dépend du plateau technique disponible, de la probabilité pré test et de l'échogénicité du patient.

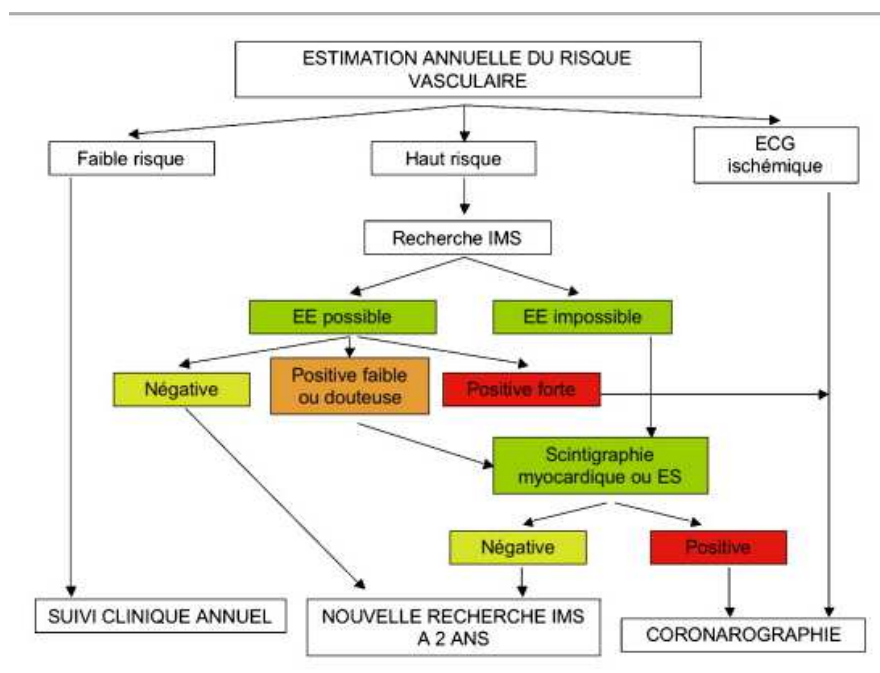


Figure 15 : Algorithme décisionnel de stratification du risque d'ischémie silencieuse. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques : modalités et enjeux. D'après Moret and al⁵³ (2011) .

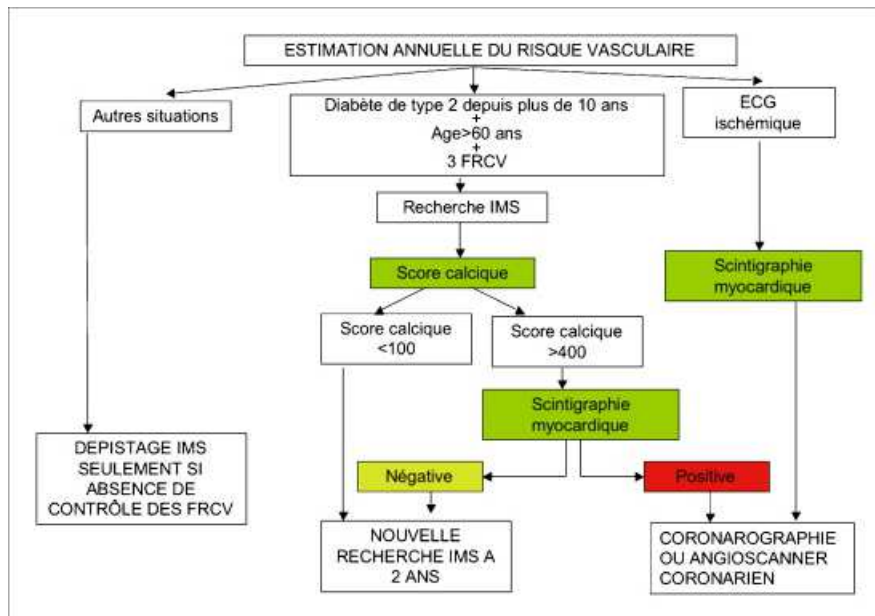


Figure 16: Autre algorithme décisionnel de stratification du risque d'ischémie silencieuse. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques: modalités et enjeux. D'après Moret and al⁵³(2011).

De nouvelles techniques en échographie de stress peuvent sensibiliser l'examen avec premièrement la perfusion d'un produit de contraste, technique prometteuse dans la mesure où une anomalie de perfusion précède l'apparition d'une anomalie de la cinétique segmentaire dans la cascade ischémique⁵⁴. Ensuite la réserve coronaire évaluée par échographie de stress le plus souvent au Dipyramidole a une valeur pronostique chez les patients coronariens lorsque celle-ci est inférieure ou égale à 2⁵⁵. Celle-ci est un indicateur indépendant avec une valeur pronostique additionnelle à l'étude isolée de la cinétique segmentaire sur cette cohorte de patients avec maladie coronaire suspectée ou connue. Elle est calculée de manière simple au niveau de la partie distale de l'IVA dans une incidence située entre la parasternale et l'apicale. Elle correspond au rapport entre le flux coronaire au pic d'hyperhémie sur le flux coronaire basal (Cf. figure 17)

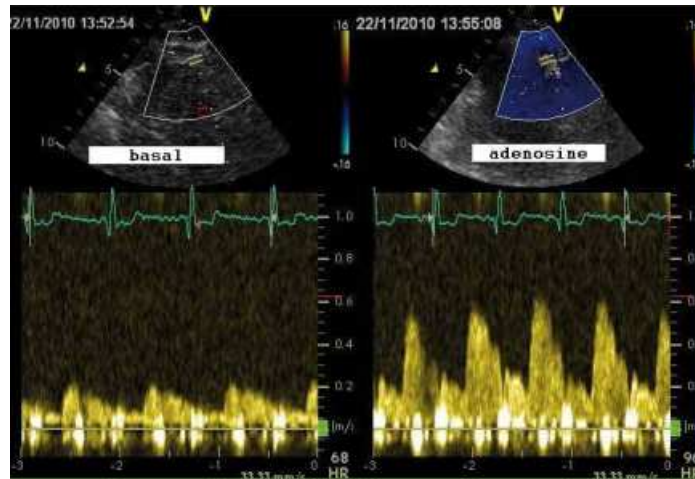


Figure 17 : Réserve coronaire normale à l'état basal et après injection d'adénosine.

Le doppler tissulaire a également son intérêt avec l'apparition d'une onde de contraction post systolique et d'une réduction d'amplitude des vitesses en cas d'ischémie⁵⁶. Enfin le recours au Strain longitudinal régional est également possible⁵⁷. Physiologiquement les courbes de stress régionaux ont une forme parabolique inversée. En cas d'altération de la fonction longitudinale, on observe un retard de contraction avec un pic systolique retardé pendant la systole. Ce phénomène précède l'apparition des troubles de la cinétique segmentaire. Il existe toutefois une réduction relative de la résolution temporelle à l'effort, limite pouvant être corrigée par l'avènement de nouvelles générations d'échographes à haute cadence image.

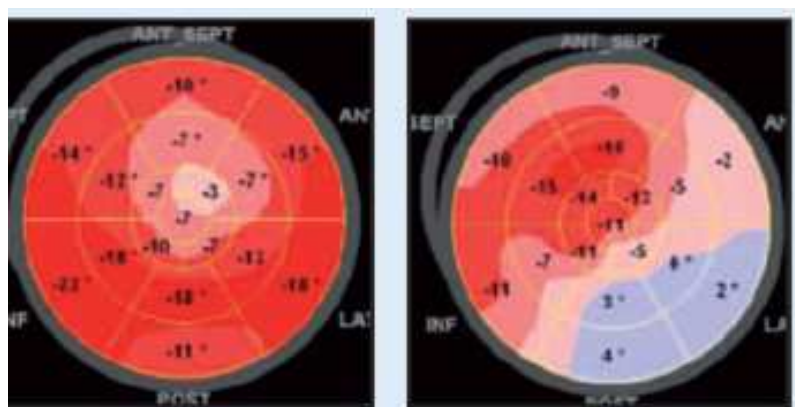


Figure 18 : Altération du Strain longitudinal régional en cas d'infarctus antérieur à droite, infarctus inféro latéral à gauche.

Limites

Notre travail comporte plusieurs limites. La principale limite est l'absence d'information sur l'ancienneté du diabète pour un grand nombre de patients, raison pour laquelle l'impact de ce paramètre important sur la positivité du test n'a pas été testé. Les données de l'échocardiographie transthoracique de repos n'étaient pas disponibles pour un grand nombre de patients, raison pour laquelle nous n'avons pas recherché de paramètres échocardiographiques prédictifs de la positivité du test. La positivité du test d'ischémie est dépendante de l'expérience de l'échographiste à l'origine d'une variabilité inter observateurs qui pourrait être évitée par une analyse de l'examen par deux opérateurs différents. Le degré d'échogénicité peut également influencer le résultat de l'examen notamment chez certains patients mais il s'agit d'une limite intrinsèque à l'échocardiographie de stress.

CONCLUSION

Notre étude menée sur 291 patients diabétiques ayant bénéficié d'une échographie de stress dans le cadre du dépistage de l'ischémie coronaire a permis d'identifier des facteurs prédictifs de positivité de l'examen à savoir la présence d'une rétinopathie diabétique, d'une dyspnée d'effort, un antécédent de tabagisme sévère ou non, et enfin des anomalies à l'ECG à type de bloc de branche gauche ou de troubles de la repolarisation. Près de la moitié des anomalies coronaires étaient compatibles avec le test d'ischémie. Il convient de cibler le dépistage de l'ischémie coronaire aux diabétiques les plus à risques après analyse des facteurs de risques cardiovasculaires et des antécédents personnels du patient à pondérer en fonction des coûts en termes d'économie de la santé engendrés par celui-ci. Des études complémentaires pourraient être réalisées pour prouver le bénéfice clinique de ce dépistage notamment que l'incidence des événements cardiovasculaires est plus faible chez les patients faisant l'objet d'une recherche d'ischémie ce qui n'a pas été démontré à ce jour. De nouvelles techniques en échographie de stress en cours de développement pourraient permettre d'optimiser les performances diagnostiques de l'examen.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization & International Diabetes Federation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. (2006).
2. Simon, D. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. 8.
3. Mathers, C. D. & Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* **3**, e442 (2006).
4. Hunt Kelly J., Resendez Roy G., Williams Ken, Haffner Steve M. & Stern Michael P. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* **110**, 1251–1257 (2004).
5. Arenja, N. *et al.* Prevalence, Extent, and Independent Predictors of Silent Myocardial Infarction. *Am. J. Med.* **126**, 515–522 (2013).
6. Anand, D. V. *et al.* Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur. Heart J.* **27**, 713–721 (2006).
7. Goraya, T. Y. *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, 946–953 (2002).
8. Halcox Julian P.J. *et al.* Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation* **106**, 653–658 (2002).
9. Melidonis, A. *et al.* Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology* **50**, 997–1006 (1999).
10. Moreno, P. R., Purushothaman, K. R., Fuster, V. & O'Connor, W. N. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* **105**, 2504–2511 (2002).

11. Langer, A., Freeman, M. R., Josse, R. G. & Armstrong, P. W. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **25**, 610–618 (1995).
12. De Lorenzo, A., Lima, R. S. L., Siqueira-Filho, A. G. & Pantoja, M. R. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **90**, 827–832 (2002).
13. Emerging Risk Factors Collaboration *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond. Engl.* **375**, 2215–2222 (2010).
14. Cortigiani, L. *et al.* Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 605–610 (2006).
15. Puel, J., Valensi, P., Vanzetto, G. & Lassmann-Vague, V. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. *20* (2004).
16. Association, A. D. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* **21**, 1551–1559 (1998).
17. Wackers, F. J. T. Diabetes and coronary artery disease: the role of stress myocardial perfusion imaging. *Cleve. Clin. J. Med.* **72**, 21–25, 29–33 (2005).
18. Campisi, R. & Di Carli, M. F. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.* **11**, 3–11 (2004).

19. Picano, E., Lattanzi, F., Orlandini, A., Marini, C. & L'Abbate, A. Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. *J. Am. Coll. Cardiol.* **17**, 666–669 (1991).
20. Vigili de Kreutzenberg, S. *et al.* Silent coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: application of a screening approach in a follow-up study. *J. Diabetes Complications* **31**, 952–957 (2017).
21. 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.* **79**, 134–139 (1997).
22. Xiao-Rong, Z. *et al.* Risk of silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) among asymptomatic Chinese patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* **98**, e15618 (2019).
23. Sone, H. [Clinical and pathophysiological features of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and their risk factors for diabetic complication]. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* **73**, 1979–1987 (2015).
24. Prasad, D. S., Kabir, Z., Revathi Devi, K., Peter, P. S. & Das, B. C. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia (PRISM): A clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart J.* **71**, 400–405 (2019).
25. Wackers, F. J. T. *et al.* Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* **27**, 1954–1961 (2004).
26. Mitevska, I. P., Baneva, N., Bosevski, M. & Kostovska, E. S. Prevalence of risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in diabetic patients screened for silent myocardial ischemia by SPECT myocardial imaging. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* **20**, 3–9 (2017).

27. Rutter, M. K. & Nesto, R. W. The changing costs and benefits of screening for asymptomatic coronary heart disease in patients with diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **3**, 26–35 (2007).
28. Lièvre, M. M. *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* **12**, 23 (2011).
29. Zellweger, M. J. *et al.* Progression to Overt or Silent CAD in Asymptomatic Patients With Diabetes Mellitus at High Coronary Risk: Main Findings of the Prospective Multicenter BARDOT Trial With a Pilot Randomized Treatment Substudy. *JACC Cardiovasc. Imaging* **7**, 1001–1010 (2014).
30. Young, L. H. *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* **301**, 1547–1555 (2009).
31. Turrini, F. *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.* **26**, 407–413 (2015).
32. Muhlestein, J. B. *et al.* Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes: The FACTOR-64 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **312**, 2234–2243 (2014).
33. Faglia, E. *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.* **149**, e1-6 (2005).
34. Maron, D. J. *et al.* Impact of Metabolic Syndrome and Diabetes on Prognosis and Outcomes With Early Percutaneous Coronary Intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 131–137 (2011).

35. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2503–2515 (2009).
36. Wijeyesundera, H. C. *et al.* Comparative-effectiveness of revascularization versus routine medical therapy for stable ischemic heart disease: a population-based study. *J. Gen. Intern. Med.* **29**, 1031–1039 (2014).
37. Neumann, F.-J. *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* **40**, 87–165 (2019).
38. Serruys, P. W. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **360**, 961–972 (2009).
39. Boden, W. E. & Taggart, D. P. Diabetes with Coronary Disease — A Moving Target amid Evolving Therapies? *N. Engl. J. Med.* **360**, 2570–2572 (2009).
40. Spaulding, C., Daemen, J., Boersma, E., Cutlip, D. E. & Serruys, P. W. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N. Engl. J. Med.* **356**, 989–997 (2007).
41. Kirtane, A. J. *et al.* Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* **119**, 3198–3206 (2009).
42. ISCHEMIA Trial Research Group *et al.* International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.* **201**, 124–135 (2018).
43. Beller, G. A. & Bourque, J. M. Screening asymptomatic patients with type 2 diabetes: The debates persist. *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.* **22**, 1233–1236 (2015).
44. Detrano, R. *et al.* Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1336–1345 (2008).

45. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes | European Heart Journal | Oxford Academic.
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>.
46. Intensive Glucose-Lowering Therapy Reduces Cardiovascular Disease Events in Veterans Affairs Diabetes Trial Participants With Lower Calcified Coronary Atherosclerosis | Diabetes. <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/58/11/2642.short>.
47. Dal Porto, R. *et al.* Safety, feasibility, and diagnostic accuracy of accelerated high-dose dipyridamole stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **87**, 520–524 (2001).
48. Park, S.-J. *et al.* Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc. Interv.* **5**, 1029–1036 (2012).
49. Chang, S. M. *et al.* The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1872–1882 (2009).
50. Sharma, R. *et al.* Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **20**, 2207–2214 (2005).
51. Feringa, H. H. H. *et al.* The prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction and silent myocardial ischemia in patients undergoing major vascular surgery. *Coron. Artery Dis.* **18**, 571–576 (2007).
52. Elhendy, A., Arruda, A. M., Mahoney, D. W. & Pellikka, P. A. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37**, 1551–1557 (2001).
53. Moret, M. & Moulin, P. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques : modalités et enjeux. *Presse Médicale* **40**, 625–633 (2011).

54. Spencer, K. T. *et al.* Myocardial contrast echocardiography with power Doppler imaging. *Am. J. Cardiol.* **86**, 479–481 (2000).
55. Cortigiani, L. *et al.* Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 1354–1361 (2007).
56. Cain, P. *et al.* Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* **87**, 525–531 (2001).
57. Jamal, F. *et al.* Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* **14**, 874–884 (2001).

ANNEXES

Annexe 1: Quantification de la dyspnée selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA)

Stade 1	Pas de limitation de l'activité physique
Stade 2	Dyspnée pour des efforts importants (courir, monter plusieurs étages, etc.)
Stade 3	Dyspnée pour des efforts modérés (ménage, parole, etc.)
Stade 4	Dyspnée au repos

RESUME

Caractéristiques cliniques des patients diabétiques bénéficiant d'une recherche d'ischémie par échocardiographie de stress et facteurs prédictifs de positivité de l'examen

Introduction et objectifs : Le diabète est une maladie fréquente qui se complique de coronaropathie silencieuse chez 20 à 30% des diabétiques de type 2. Son dépistage se justifie par sa prévalence importante et par le haut risque d'évènements cardiovasculaires en cas de test positif. Cependant, il convient de cibler ce dépistage sur les diabétiques les plus à risque. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques des patients diabétiques faisant l'objet d'une recherche d'ischémie silencieuse par échographie d'effort ou de stress pharmacologique et d'identifier les facteurs prédictifs de positivité de l'examen.

Méthodes : Tous les patients diabétiques symptomatiques ou non ayant bénéficié d'une échographie de stress pour recherche d'ischémie coronaire au CHU d'Amiens entre 2017 et 2018 ont été inclus.

Résultats : Nous avons inclus 291 patients (âge moyen 62 ans, 55% d'hommes, 84.9% de diabète de type 2). L'échocardiographie de stress était positive chez 32 patients (11%). En analyse multivariée, dans la population globale de l'étude, les facteurs indépendamment associés à un test d'ischémie positif étaient la présence d'une dyspnée d'effort (OR 4.34[1.70-11.03] ; p=0.002), la présence d'un bloc de branche gauche ou de troubles de la repolarisation sur l'ECG de repos (OR 4.03[1.51-10.77] ; p=0.005), le tabagisme (OR :3.21[1.29-7.98] ; p=0.01) et la rétinopathie diabétique (OR 5.96[2.25-15.83] ; p<0.001). Chez les patients diabétiques asymptomatiques les facteurs associés à un test positif étaient : le sexe féminin (OR 4.02 [1.21-13.4] ; p=0.02), les anomalies de l'ECG de repos telles que bloc de branche gauche ou troubles de la repolarisation (p=0.03), le tabagisme (p=0.02) et la présence d'une rétinopathie diabétique (p=0.008).

Conclusion : Dans ce registre monocentrique rétrospectif de 291 patients diabétiques ayant bénéficié d'une échocardiographie de stress pour recherche d'ischémie myocardique seul 11% des tests se sont révélés positifs. La présence d'une rétinopathie diabétique, les symptômes, les anomalies ECG et le tabagisme étaient associés à un test positif. D'autres études sont nécessaires pour identifier les patients les plus à risque d'ischémie myocardique asymptomatique afin de pouvoir proposer un dépistage plus ciblé.

Mots clés : Dépistage ischémie myocardique, échocardiographie de stress, test positif, diabète

RESUME

Clinical characteristics of diabetic patients with ischemia research by stress ultrasound and predictors of examination positivity

Introduction and objectives: Diabetes is a common disease complicated by silent coronary artery disease in 20 to 30% of type 2 diabetics. Its screening is justified by its high prevalence and the high risk of cardiovascular events in case of a positive test. However, it is appropriate to focus this screening on the highest-risk diabetics. The objective of this work was to describe the characteristics of diabetic patients screened for silent ischemia by stress ultrasound or pharmacological stress and to identify the predictive factors for positive test results.

Methods: All symptomatic and asymptomatic diabetic patients who underwent stress ultrasound for coronary ischemia screening at the Amiens CHU between 2017 and 2018 were included.

Results: We included 291 patients (mean age 62 years, 55% male, 84.9% type 2 diabetes). Stress echocardiography was positive in 32 patients (11%). By multivariate analysis, in the global study population, the factors independently associated with a positive stress test for ischemia were the presence of exercise dyspnea (OR 4.34 [1.70-11.03]; $p=0.002$), the presence of left bundle branch block or repolarization disorders on the resting ECG (OR 4.03 [1.51-10.77]; $p=0.005$), smoking (OR :3.21 [1.29-7.98]; $p=0.01$) and diabetic retinopathy (OR 5.96 [2.25-15.83]; $p<0.001$). Among asymptomatic diabetic patients the factors associated with a positive test were: female sex (OR 4.02 [1.21-13.4]; $p=0.02$), resting ECG abnormalities such as left bundle branch block or repolarization disorders ($p=0.03$), smoking ($p=0.02$) and the presence of diabetic retinopathy ($p=0.008$).

Conclusion: In this retrospective monocentric registry of 291 diabetic patients who underwent stress echocardiography for myocardial ischemia only 11% of the tests were positive. The presence of diabetic retinopathy, symptoms, ECG abnormalities and smoking were associated with a positive test. Further studies are needed to identify the patients at highest risk of asymptomatic myocardial ischemia in order to offer more focused screening.

Keywords: myocardial ischemia screening, Stress echocardiography, positive test, diabetes