

COMMUNICATION

Nouvelle stratégie d'évaluation du haut risque coronaire en prévention primaire

MOTS-CLÉS : MALADIE CORONARIENNE. FACTEURS DE RISQUE. ATHÉROSCLÉROSE. PRÉVENTION PRIMAIRE

A new strategy for evaluating coronary risk in primary prevention

KEY-WORDS (Index medicus): CORONARY DISEASE. RISK FACTORS. ATHEROSCLEROSIS. PRIMARY PREVENTION

Alain SIMON *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La prévention des accidents coronariens est une priorité de la prévention cardiovasculaire car les décès d'origine coronaire représentent la moitié de la mortalité cardiovasculaire. En prévention primaire 20 % des accidents coronariens surviennent chez des sujets à haut risque trop souvent méconnus car asymptomatiques et apparemment sains. Ces sujets à haut risque peuvent être détectés par une stratégie d'évaluation du risque coronaire en deux phases. La première phase, qui devrait être obligatoire chez tout adulte après quarante-cinq ans, est basée sur le calcul individualisé et simple d'un score de risque intégrant plusieurs facteurs de risque (âge, sexe, pression artérielle, cholestérol sanguin, tabagisme). Ce score multifactoriel permet d'estimer la probabilité d'accident coronarien dans les dix ans à venir et d'établir le diagnostic de haut risque coronaire lorsque cette probabilité dépasse 20 %. La seconde, étape consiste à requalifier le risque des sujets dont le score de risque indique une probabilité d'accident coronarien à dix ans entre 10 et 20 %. Ces sujets qualifiés comme étant à risque intermédiaire (ou modéré) sont pour certains d'entre eux à haut risque et donc improprement classés par le score multifactoriel. Il faut donc les détecter par une requalification de leur risque basée sur l'imagerie de l'athérosclérose préclinique, carotidienne par ultrason ou coronaire par scanner sans injection. La présence d'athérosclérose à un degré suffisamment prononcé permet de considérer le sujet qui en est porteur comme étant à haut risque même

* Cardiologie préventive, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc — 75908 Paris cedex 15 ; e-mail : alain.simon@egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Alain SIMON, même adresse

Article reçu le 20 novembre 2012, accepté le 14 janvier 2013

si son score de risque se situe dans la catégorie de risque intermédiaire. La mise en œuvre de cette stratégie de dépistage du haut risque coronaire doit être mieux promue si l'on veut maintenir et améliorer la régression de la mortalité coronaire, notamment chez les femmes et chez les sujets de plus de soixante-cinq ans.

SUMMARY

Prevention of coronary heart disease is a priority for cardiovascular prevention, as coronary deaths account for half of all cardiovascular deaths. About 20 % of coronary events occur in high-risk but asymptomatic and apparently healthy subjects. Such patients can be identified by using a novel two-step strategy to evaluate the coronary risk. The first step is obligatory and is based on simple calculation of a multifactorial risk score derived from the Framingham study and integrating all traditional cardiovascular risk factors. The Framingham risk score can be used to estimate the 10-year probability of fatal and non-fatal coronary heart disease and to identify subjects at high coronary risk (probability greater than 20 %). The second step is optional and mainly concerns subjects with Framingham scores between 10 % and 20 % (intermediate risk). A substantial proportion of these subjects are incorrectly classified by the Framingham score and are in fact at high risk. Risk requalification is based mainly on non-invasive imaging of preclinical atherosclerosis in extracranial carotid arteries (ultrasound-assessed plaque) or in coronary arteries (no-contrast CT assessment of coronary calcium). This novel strategy for coronary risk evaluation could help to maintain and improve the ongoing regression of cardiovascular mortality, especially in women and elderly people.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans la population générale adulte [1]. Elles sont même la première cause de mortalité chez les femmes et les personnes âgées de plus de 65 ans, à l'origine respectivement de 32 et 33 % des décès dans ces segments de population [1]. Parmi les décès cardiovasculaires de toute origine (maladie coronaire, maladie vasculaire cérébrale ou périphérique, insuffisance cardiaque, pathologie aortique ou valvulaire) ceux d'origine coronaire sont prépondérants. Ils atteignent même la proportion de 50 % dans une enquête récente [2] ce qui explique que la prévention coronaire est la priorité de la prévention cardiovasculaire [3]. La prévention coronaire dite primaire, c'est-à-dire avant la survenue de maladie clinique, utilise deux stratégies différentes et complémentaires : la prévention de masse et la prévention ciblée. La prévention de masse « grand public » est tournée vers l'amélioration de l'hygiène de vie et la lutte contre les addictions comme le tabac et l'alcool. La prévention ciblée vise à déceler et traiter intensivement et précocement les sujets les plus menacés, dits à *haut risque* d'accident coronarien [3]. Très développée dans la plupart des pays industrialisés, elle est insuffisamment promue en France où elle doit être renforcée si l'on veut maintenir et améliorer la régression observée de la mortalité cardio-vasculaire [1]. Elle s'appuie sur les acquis de la science et sur des outils diagnostiques et thérapeutiques des plus performants [4-5].

CATÉGORISATION ET RÉPARTITION DU RISQUE CORONAIRE

Le risque coronaire est classé en trois niveaux croissants : le faible risque, le risque intermédiaire (ou modéré) et le haut risque [4]. Un sujet est à risque faible ou intermédiaire lorsque sa probabilité de développer un accident coronarien dans les 10 ans à venir (*estimée par une procédure décrite plus loin*) est respectivement inférieure à 10 % ou comprise entre 10 et 20 %. Il est à haut risque lorsque sa probabilité d'accident coronarien à 10 ans dépasse 20 % [4]. *Pour mémoire*, tout sujet porteur de maladie cardiovasculaire actuelle ou passée (*coronaire ou vasculaire cérébrale ou périphérique*) ou atteint de diabète de type 2 est aussi à haut risque coronaire [4], mais cela *concerne la prévention secondaire* et sort du cadre de cet article. La distribution du risque coronaire dans la population générale a la forme d'une pyramide [6] dont le sommet correspond aux sujets à haut risque (*environ 3 %*) [6]. Cette petite minorité de sujets à haut risque est cependant à l'origine près de 20 % de tous les accidents coronariens observés [6] en prévention primaire d'où l'importance à accorder à son dépistage [3].

ÉVALUATION DU RISQUE CORONAIRE

Le score de Framingham

L'évaluation du risque coronaire est un préalable à l'instauration d'un traitement de réduction de risque [4] car le traitement doit être d'autant plus intensif que le risque est plus élevé. Elle est basée sur l'analyse intégrée des facteurs de risque traditionnels [4] : âge, sexe, pression artérielle, cholestérol sanguin total et HDL, consommation de tabac (actuelle ou arrêtée depuis moins de 3 ans). Le risque résultant de la coexistence de ces facteurs, ou *risque multifactoriel*, est estimé à l'aide d'algorithmes établis à partir d'études épidémiologiques prospectives [4-5]. L'algorithme le mieux validé et le plus utilisé est le score Nord-Américain de Framingham [4]. Il attribue à chaque facteur de risque des points de risque [4] dont la somme est convertie en probabilité d'accident coronarien majeur (*infarctus du myocarde, mort subite*) dans les 10 ans à venir [4]. Cette probabilité peut être calculée simplement à l'aide d'abaque ou de programme informatique disponibles dans la littérature médicale [4], ou directement par internet en ligne sur hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp. Le calcul du score de Framingham n'est validé que chez les adultes âgés de 20 à 75 ans en prévention primaire. Dans la population française où le risque coronaire est plus bas (*paradoxe français*) que dans la population nord-américaine, l'AFSSAPS recommande de calibrer le score de Framingham [7-8] par un processus très simple qui consiste à diviser le score par un facteur de 1,5 [8].

Le score Européen

D'autres scores de risque peuvent être utilisés, comme le score Européen [5, 7] qui dérive de cohortes prospectives européennes et utilise pour son calcul les mêmes

facteurs de risque que le score de Framingham. Il semble *à priori* mieux adapté à la population française que le score de Framingham mais évalue la probabilité de tous les types de décès cardiovasculaires confondus (*coronaire, vasculaire cérébral et périphérique*) [5] et n'est donc pas un indicateur spécifique du risque coronaire.

L'intérêt du score de risque multifactoriel

Le score de risque multifactoriel représente une avancée considérable pour mieux prévenir les accidents coronariens. Il permet en effet de détecter les sujets à haut risque coronaire résultant de la coexistence de plusieurs facteurs de risque légers à modérés. Ainsi, le score de Framingham indique qu'un homme de 55 ans, fumeur, porteur d'une hypercholestérolémie modérée et d'une hypertension artérielle légère, a une probabilité d'accident coronarien à 10 ans *supérieure à 20 %* et doit être considéré à haut risque coronaire et traité comme tel, ce qui n'aurait pas été le cas si le score de risque n'avait pas été calculé.

La performance pronostique du score de risque

Elle est évaluée par l'analyse de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) qui relie en abscisse les faux positifs de la prédiction d'accident coronarien par le score de Framingham (*1-spécificité*) et en ordonnée les vrais positifs de ce score sur toute la gamme de ses valeurs [9]. L'aire sous la courbe ROC (*dont la valeur normalisée s'étend de 0.5 à 1*), d'autant plus grande que la proportion de vrais positifs par rapport aux faux positifs est élevée, fournit une estimation de la performance globale du score de risque pour discriminer les sujets qui auront un accident coronarien et ceux qui en seront indemnes [9]. L'ensemble des études de la littérature montre que l'aire sous la courbe ROC du score de Framingham est de l'ordre de 0.77, ce qui représente une performance pronostique de qualité moyenne [9]. Cependant, la performance pronostique du score de Framingham dépend aussi de la catégorie du risque qu'il définit : satisfaisante pour détecter le haut risque et le faible risque mais médiocre pour établir le diagnostic de risque intermédiaire (ou modéré) [10]. En effet, un nombre significatif de sujets dont le score de Framingham se situe dans la catégorie de risque intermédiaire (10 à 20 % à 10 ans) est improprement classé [10], certains étant à haut risque d'accident coronarien et d'autres à faible risque. Il a été suggéré que ces erreurs de classement pourraient être dues au nombre limité des facteurs de risque utilisés dans le score de Framingham et au fait de ne pas prendre en compte d'autres facteurs de risque importants comme l'obésité abdominale ou l'hérédité directe de maladie coronaire [10]. Il n'est cependant pas démontré que l'intégration de ces facteurs de risque complémentaires peut améliorer la performance pronostique du score de risque de Framingham.

BIOMARQUEURS CIRCULANTS DU RISQUE CORONAIRE

Les marqueurs biologiques athérogènes

L'imprécision du score de Framingham pour prédire le risque coronaire des sujets classés dans la catégorie de risque intermédiaire incite à rechercher de nouveaux marqueurs de risque plus performants. Il s'agit de marqueurs solubles ou cellulaires, sanguins ou urinaires, issus des voies biologiques de l'athérogenèse liées à l'inflammation, au métabolisme, à l'oxydation, et à la fonction endothéliale, et dont plusieurs études physiologiques et épidémiologiques ont démontré la participation dans le développement de l'athérosclérose et de ses complications [11]. Aucun de ces nombreux nouveaux marqueurs ne remplit cependant les critères requis pour être considéré comme un facteur de risque [11]: relation continue, gradée, et dose-dépendante avec l'incidence d'accident coronarien et réversibilité de cette relation lorsque le marqueur est normalisé par un traitement [12]. La protéine C-réactive (CRP) ultrasensible, la lipoprotéine (a), l'homocystéine, les phospholipases A₂ sont les marqueurs émergents de ce type parmi les plus populaires de la littérature médicale.

La protéine C-réactive ultrasensible

La protéine C-réactive (CRP) ultrasensible, d'origine hépatique, est un nouveau bio marqueur qui éveille beaucoup d'intérêt car elle reflète l'inflammation infra clinique associée au degré de diffusion de l'athérosclérose dans l'arbre artériel. La méta-analyse de nombreuses études indique qu'un taux de CRP ultrasensible supérieur à 3 mg/l comporte un risque d'accident coronarien 1,6 fois plus élevé qu'un taux de CRP inférieur à 1mg/l [13]. Cependant, malgré sa forte association statistique avec le risque coronaire, la CRP n'améliore pas la prédiction du risque coronaire fournie par le score de Framingham car l'aire sous la courbe ROC n'augmente pas lorsque l'on ajoute la mesure de la CRP au score de Framingham [14].

La lipoprotéine (a), l'homocystéine, les phospholipases A₂

La lipoprotéine (a), génétiquement déterminée et dotée d'effets athérogènes et thrombogènes, est un bio marqueur bien établi du risque coronaire [12]. Il en est de même pour l'homocystéine, métabolite intermédiaire de la méthionine qui s'accumule dans le sang en cas de dysfonction acquise ou génétique de cofacteurs vitaminiques du groupe B et est dotée d'actions oxydatives et athérogènes sur l'endothélium [12]. Les phospholipases A₂ circulantes, solubles ou liées aux lipo-particules, retiennent actuellement l'attention car elles pourraient refléter directement l'inflammation infra clinique de l'athérosclérose et constituer un indicateur de vulnérabilité des plaques d'athérome et à ce titre un important prédicteur d'accident coronarien [12].

La performance pronostique des nouveaux bio marqueurs

Bien que la plupart de ces bio marqueurs émergents soient étroitement associés au risque cardiovasculaire, ils n'apportent pas de valeur ajoutée au score de Framingham pour prédire un accident coronarien. Aucun d'entre eux n'a en effet démontré de capacité d'améliorer l'aire sous la courbe ROC du score de Framingham [14] et leur mesure n'est donc pas recommandée en routine clinique pour améliorer l'évaluation du risque coronaire [14].

BIOMARQUEURS D'IMAGERIE DU RISQUE CORONAIRE

L'athérosclérose préclinique

Les bio marqueurs d'imagerie du risque coronaire sont des indicateurs, structuraux ou fonctionnels, de présence d'athérosclérose pré clinique avant que celle-ci ne s'extériorise par des symptômes. Ces marqueurs d'imagerie ont été introduits comme outils diagnostiques du risque coronaire à partir d'observations montrant que l'athérosclérose clinique symptomatique quel qu'en soit le siège est un puissant prédicteur d'accident coronarien [10]. L'hypothèse a donc été émise que la puissance de prédiction de l'athérosclérose clinique symptomatique pourrait être extrapolée à l'athérosclérose préclinique asymptomatique [10]. De nombreux tests non-invasifs d'imagerie comme l'échographie carotidienne et le scanner coronaire sans contraste ont été développés pour la détecter et consécutivement prédire le risque coronaire [10].

L'échographie des carotides et des artères périphériques

L'échographie des artères carotides extra crâniennes peut détecter une athérosclérose préclinique sous forme d'épaississement pariétal (*intima-média*) pré-intrusif ou à un stade plus avancé sous forme de dépôt focalisé, ou *plaque* faisant saillie dans la lumière vasculaire jusqu'à constituer parfois une *sténose* [15]. D'un point de vue anatomo-pathologique les carotides sont de véritables sentinelles des artères coronaires car il existe un parallélisme dans le développement de l'athérosclérose entre ces deux types d'artères. L'épidémiologie confirme cette notion en montrant que la présence de plaque carotidienne est associée à un risque coronaire élevé, de l'ordre de 20 % à 10 ans et que la présence de sténose carotidienne multiplie par 10 le risque d'accident coronarien par rapport à une carotide saine [15]. Cette dernière observation a conduit les recommandations internationales à considérer qu'une sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 50 % suffit à établir le diagnostic de haut risque coronaire [4]. De même, une épaisseur intima-media carotidienne élevée, dont la valeur se situe dans le 4^e tertile de distribution de la population générale, comporte 4 fois plus de risque d'accident coronarien qu'une épaisseur carotidienne située dans le 1^{er} tertile de distribution [16]. Cependant la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne en complément du score de risque de Framingham

n'augmente pas l'aire sous la courbe ROC et n'améliore donc pas la performance du score de Framingham pour prédire un accident coronarien [16].

L'imagerie ultrasonique de l'athérosclérose peut être étendue à d'autres sites artériels périphériques que les carotides comme l'aorte abdominale et les fémorales [17]. Pour chacun de ces sites la présence d'athérosclérose est définie par la présence de plaque échographique quel qu'en soit le nombre et la localisation [17]. Lorsque l'échographie explore les sites carotidiens, aortique abdominal et fémoraux, le nombre de sites porteur de plaque, compté de 0 à 3, est considéré comme un index de diffusion de l'athérosclérose périphérique. Le nombre de sites artériels périphériques porteur de plaque est très corrélé au degré d'athérosclérose coronaire et peut contribuer lorsque les 3 sites sont atteints à établir le diagnostic de haut risque coronaire [17].

Le scanner coronaire sans injection

Le scanner sans injection à faible dose de radiation (*de l'ordre de 1 millisever*), ultrarapide (EBCT) ou multi-barrettes (MDCT), détecte en quelques minutes la présence et permet de mesurer (*en unités internationales standardisée* [18]) la quantité de calcium au niveau des artères coronaires. Le calcium coronaire est un marqueur pathognomonique d'athérome coronaire calcifié et sa quantité exprimée par un score global de calcium coronaire reflète l'importance de l'athérosclérose coronaire et prédit le risque d'accident coronarien dans les 2 à 5 ans [18]. Comparativement aux sujets dont la valeur du score de calcium coronaire est 0 (*c'est-à-dire indemnes de dépôt de calcium*) ceux ayant un score de calcium *légèrement élevé de 1 à 100* voient leur risque d'accident coronarien multiplié par 2, ceux ayant un score de calcium *modérément élevé de 100 à 400* voient leur risque d'accident coronarien multiplié par 5, et ceux ayant un score de calcium *très élevé supérieur à 400* voient leur risque d'accident coronarien multiplié par 10¹⁸. De plus, le calcium coronaire est le seul bio marqueur d'imagerie ayant démontré sa capacité d'améliorer la prédiction du risque coronaire par le score de Framingham car l'aire sous la courbe ROC augmente significativement de 0.77 avec le score de Framingham seul à 0.82 lorsque l'on ajoute la mesure du calcium coronaire [16]. Enfin, le score de calcium coronaire permet de reclasser la moitié des sujets à risque de Framingham intermédiaire dans une autre catégorie de risque, soit 22 % dans le haut risque et 33 % dans le faible risque [19].

Les autres tests d'athérosclérose [10]

L'index de pression systolique cheville/bras, calculé comme le quotient de la pression artérielle systolique tibiale par la pression artérielle systolique humérale, indique la présence d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs lorsqu'il est abaissé au-dessous de 0,90. L'abaissement de l'index de pression systolique confère un risque accru d'accident coronarien mais en prévention primaire cet index est très rarement inférieur à 0,90, sauf chez les fumeurs et les diabétiques. La dilatation

débit-dépendante de l'artère humérale peut être mesurée par échographie en réponse à une hyperhémie post-ischémie de l'avant-bras créée par la pose d'un garrot occlusif autour du bras pendant quelques minutes. Le degré de dilatation artérielle obtenue à la levée du garrot évalue la qualité de la sécrétion endothéliale d'oxyde nitrique (NO) induite par l'augmentation du cisaillement endothélial par l'hyperhémie réactive post ischémie. Un défaut de dilatation artérielle témoigne d'une dysfonction endothéliale et pourrait participer à la prédiction très précoce du risque coronaire.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La prévention du haut risque coronaire

La cardiologie préventive est en plein essor grâce à la mise en œuvre d'une nouvelle stratégie de prévention basée sur l'intégration des facteurs de risque traditionnels par un score de risque coronaire aisément calculable au cabinet médical. Cette évaluation du risque peut être complétée de façon optionnelle par une imagerie non-invasive de l'athérosclérose préclinique qui est un précieux outil de prédiction du risque coronaire. Cette stratégie diagnostique permet de détecter des sujets asymptomatiques à haut risque coronaire, jusqu'alors ignorés ou négligés, et qui doivent constituer l'une des cibles prioritaires de la prévention cardiovasculaire.

Les recommandations actuelles

Sur la base des preuves fournies par les études scientifiques, les recommandations internationales en vigueur conseillent d'évaluer le risque coronaire chez l'adulte asymptomatique en prévention primaire en calculant le score de risque coronaire multifactoriel et en le catégorisant selon les 3 niveaux de risque décrit dans cet article. Les sujets dont le risque multifactoriel se situe dans la catégorie intermédiaire (*score de Framingham compris entre 10 et 20 %*) doivent faire l'objet d'une requalification de leur risque à l'aide d'imagerie non invasive de l'athérosclérose préclinique. Deux tests doivent être privilégiés pour cette requalification, le scanner coronaire sans injection qui recherche des calcifications coronaires et l'échographie carotidienne qui mesure l'épaisseur intima-média et détecte la présence de plaque (*recommandation de niveau IIa*) [20].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AOUBA A., EB M., REY G., PAVILLON G., JOUGLA E. — Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH*, 2011, 22, 249-54.

- [2] ROGER V.L., GO A.S., LLOYD-JONES D.M., BENJAMIN E.J., BERRY J.D., BORDEN W.B., *et al.* — on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee ; On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. — Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 125(1), e2-e220.
- [3] SMITH S.C. JR., GREENLAND P., GRUNDY S.M. — AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation*, 2000, 101, 111-6.
- [4] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 2002, 106, 3143-3421.
- [5] DE BACKER G., AMBROSIONI E., BORCH-JOHNSEN K., BROTONS C., CIFKOVA R., DALLONGEVILLE J., *et al.* ; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. — European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 1601-10.
- [6] FORD E., GILES W., MOKDAD A. — The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(10), 1791-1796.
- [7] LAURIER D., NGUYEN P.C., CAZELLES B., SEGOND P. — Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J. Clin. Epidemiol.*, 1994, 47, 1353-64.
- [8] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthode d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Paris : Anaes, 2004.
- [9] D'AGOSTINO R., GRUNDY S., SULLIVAN L.M., WILSON P., for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. — Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA*, 2001, 286(2), 180-187.
- [10] SIMON A., CHIRONI G., LEVENSON J. — Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *European Heart Journal*, 2007, 28, 2967-2971.
- [11] NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines — Emerging biomarkers of cardiovascular disease and stroke. Draft version 91906. [En ligne] Disponible sur <http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/Emerging_Risk_Factors/NACB_full_guidelines_draft_091906.pdf> (consulté le 28 novembre 2008).
- [12] SIMON A. — Valeur prédictive des marqueurs de risque traditionnels et émergents. *Revue francophone des laboratoires*, 2008, Supp. au n° 399, 16-19.
- [13] BUCKLEY D.I., FU R.W., FREEMAN M., ROGERS K., HELFAND M. — C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2009, Vol. 151 n° 7, 483-495.
- [14] FOLSOM A.R., CHAMBLESS L.E., BALLANTYNE C.M., *et al.* — An Assessment of Incremental Coronary Risk Prediction Using C-Reactive Protein and Other Novel Risk Markers: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166(13), 1368-1373.
- [15] SIMON A., CHIRONI G. — The relationship between carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis revisited. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 2049-2050.
- [16] FOLSOM A.R., KRONMAL R.A., DETRANO R.C., O'LEARY D.H., BILD D.E., BLUEMKE D.A., *et al.* — Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 1333-1339.

- [17] SIMON A., GIRAL P., LEVENSON J. — Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men. Association with coronary risk profile. *Circulation*, 1995, 92, 1414-21.
- [18] O'ROURKE R.A., BRUNDAGE B.H., FROELICHER V.F., GREENLAND P., GRUNDY S.M., HACHAMOVITCH R., *et al.* — American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36(1), 326-340.
- [19] ELIAS-SMALE S.E., PROENÇA R., KOLLER M.T., *et al.* — Coronary Calcium Score Improves Classification of Coronary Heart Disease Risk in the Elderly: The Rotterdam Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 56(17), 1407-1414.
- [20] GREENLAND P., ALPERT J.S., BELLER G.A., BENJAMIN E.J., BUDOFF M.J., FAYAD Z.A., *et al.* — 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology. *Circulation*, 2010, 122(25), e584-636.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Le diabète ne mérite-t-il pas de figurer dans les facteurs de risque complémentaires ? Dans le cas de score de risque coronaire élevé au scanner, la recherche de l'ischémie par une exploration fonctionnelle ne s'impose-t-elle pas ?

Le diabète n'a pas été inclus dans les facteurs de risque utilisés dans le calcul du score de risque, car à lui seul il est synonyme de haut risque coronaire surtout s'il est accompagné d'au moins deux facteurs de risque traditionnels, ce qui, passé l'âge de 45 ans est presque toujours le cas.

Il est totalement justifié de rechercher une ischémie myocardique, même silencieuse dans le cas d'un score de risque élevé au scanner coronaire (dépôt calcique massif), car c'est le cas typique où un test fonctionnel (scintigraphie cardiaque, échographie cardiaque de stress, IRM de stress, voir simple ECG d'effort) doit compléter un test d'imagerie structural comme le scanner coronaire sans injection.

M. Pierre GODEAU

Y a-t-il des facteurs de « non risque » (activité physique et sportive adaptée, absence de surmenage, absence de stress) ? Quelle est la valeur d'anomalies cliniques (gérontoxon, lobe de l'oreille anormal, etc) morphologiques qui étaient considérées comme facteurs de risque ?

Certains facteurs sont protecteurs et on pourrait en effet les appeler « facteurs de non risque ». Il peut s'agir de facteurs non modifiables (sexe féminin avant la ménopause, HDL cholestérol élevé) ou de facteurs interventionnels comme l'activité physique d'endurance régulière, voire des méthodes destinées à combattre le stress environnemental.

Certaines anomalies cliniques, comme le gérontoxon ou la scissure du lobe de l'oreille, sont considérées comme des facteurs de risque, probablement par ce qu'ils reflètent l'effet

de l'âge et/ou du dépôt de cholestérol (gérontoxon). Pour ce dernier point, le développement de l'imagerie non invasive des parois artérielles et du cholestérol qui peut s'y déposer a rendu ces anomalies cliniques un peu caduques en termes d'évaluation du risque artériel

M. Jacques CAEN

Quelle est l'explication du calcium coronaire ? Pourquoi ce calcium est-il localisé aux coronaires ? Souffrance locale ? Spécificité du tissu coronaire ?

L'explication du calcium coronaire est complexe et encore mal connue. Une certitude est qu'il s'agit d'un phénomène pathologique actif lié au changement d'expression des cellules de la paroi artérielle qui sous l'influence de *stimuli* athérogènes variés acquièrent une capacité ostéogénique.

Au niveau coronaire, le dépôt calcique intéresse exclusivement l'intima, ce qui permet de dire qu'il est un marqueur pathognomonique d'athérome coronaire. Ceci n'est pas le cas au niveau des artères extra-coronaires où le calcium peut se déposer dans l'intima et/ou la média. Dans ce dernier cas, il traduit la présence de médiacalcoses, maladie physiologiquement différente de l'athérosclérose et délétère par la baisse de distensibilité artérielle qui produit un mauvais amortissement de l'éjection cardiaque et une hypertension systolique source d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

Les méthodes d'étude de la dysfonction endothéliale à un stade initial de l'athérosclérose par la réponse vaso-dilatatrice flux dépendante de l'artère humérale observée à l'échographie, ont-elles une utilité pratique ? Les premiers résultats publiés par l'équipe de Yeboah en 2011 ne paraissent pas très démonstratifs.

L'étude de la fonction endothéliale par l'imagerie échographique de la dilatation de l'artère humérale induite par une hyperhémie réactive à une ischémie de l'avant-bras pendant 3 à 5 minutes, a un double intérêt : c'est un test de recherche très utile pour évaluer les effets de certains médicaments censés améliorer la biodisponibilité du monoxyde d'azote. C'est aussi un test clinique pour détecter une athérosclérose précoce avant toute lésion structurale de paroi notamment chez les enfants ou adultes jeunes atteints de pathologie athérogène, comme l'hypercholestérolémie familiale. Dans tous les cas, cette technique est complexe, nécessite un ou plusieurs opérateurs entraînés et mobilise le patient une vingtaine de minutes, si l'on prend en compte le temps de préparation.

Comment identifier les plaques vulnérables, à mince cape fibreuse et riches en lipides, en dehors de l'échographie endocoronaire ? L'IRM et le scanner hélicoïdal donnent-ils des informations utiles ?

L'identification des plaques d'athérome vulnérables, dont la rupture est à l'origine d'athéro-thrombose au niveau coronarien est un enjeu actuel majeur de l'évaluation du pronostic des patients à haut risque coronaire. Malheureusement, il y a peu de techniques fiables pour les détecter, hormis l'échographie endocoronaire. Le scanner et l'IRM ne sont d'aucune utilité. Le marquage de l'inflammation des plaques avec le TEP est une voie d'approche prometteuse mais encore au stade expérimental.

M. Raymond ARDAILLOU

Pensez-vous que la créatininémie doit être comptée parmi les facteurs de risque ?

La créatininémie (plus précisément son élévation et par conséquent l'abaissement du débit de filtration glomérulaire au-dessous de 60 ml/min/1,73m²) est un marqueur de risque majeur qui signe un haut risque coronaire (comme le diabète) et entre plutôt dans le cadre de la prévention secondaire ou primo-secondaire.

M. Jacques BATTIN

Dans votre score, concernant le tabagisme, tenez-vous compte du fait qu'il soit continu et récent ou ancien, l'interruption datant d'une ou plusieurs décennies ? Le risque peut en être modifié.

Le tabagisme actuel est mal quantifié dans le calcul du score de risque. C'est une variable binaire définie par sa présence ou son absence, conséquence des études épidémiologiques sur lesquelles sont basés les algorithmes de calcul du score de risque. Il est vraisemblable qu'une estimation quantitative appréciant la quantité actuelle de cigarettes (ou équivalent) fumée chaque jour et le nombre de paquets. année devraient apporter des informations complémentaires dans le calcul du score et peut être améliorer sa performance pronostique. Malheureusement, il n'existe pas d'information scientifique disponible à ce jour sur ce point.

M. Claude DREUX

Y a-t-il un intérêt à calculer les scores en fonction de l'âge des sujets ?

Le score de risque peut être calculé à tout âge, mais son expression est différente.

Chez le jeune, le risque absolu à 10 ans est toujours peu élevé en deçà de 20 % et c'est pourquoi on préfère calculer le risque relatif qui est le rapport entre le risque du sujet concerné et le risque d'une personne de même âge et de même sexe, indemne de tout facteur de risque. Le risque relatif permet ainsi de mieux discriminer les jeunes à haut risque que le risque absolu.

Chez les adultes jusqu'à 75 ans, le risque absolu est le meilleur marqueur pronostique.

Chez les sujets de plus de 75 ans, le score de risque perd progressivement sa valeur pronostique et il faut alors s'aider de l'imagerie artérielle non invasive pour stratifier leur risque.

M. Jean-Luc de GENNES

Votre présentation très documentée sur la prédiction du haut risque est importante. Mais l'on peut se demander si la prévention ne devrait pas être, si possible, beaucoup plus précoce. Car le haut risque est très proche des lourds accidents coronariens qui ne peuvent guère être alors prévenus que par des gestes chirurgicaux ou dérivés type pontages ou stents.

D'abord vu les résultats des travaux de Mac Gill qui attestent que l'athérosclérose coronaire est trouvée anatomiquement dès les âges de 18 à 20 ans, chez les militaires tués et autopsiés (tués aux guerres de Corée et au Vietnam — soldats US). Ensuite vu l'affirmation par cet auteur que ces plaques sont encore au stade réversibles, je pense et je travaille, dans le sens qu'un traitement préventif rentable a tout intérêt à être lié à un dépistage très précoce avant 20 ans, aux âges post-pubertaires entre 19 et 20 ans, ainsi que par une technique anglaise de dépistage des anomalies sanguines « en cascade descendante », à partir des parents et tous après hypercholestérolémiques : pour contrôler les descendants.

La précocité de la prévention est un enjeu important, car plus la maladie artérielle est à une phase précoce et plus elle est réversible. La mesure de la fonction endothéliale par imagerie ultrasonique de la dilatation humérale débit-dépendante est probablement le meilleur test d'imagerie pour une détection précoce et plusieurs travaux suggèrent qu'elle a aussi une capacité pronostique. Pour le score de risque, il faut se baser plutôt sur le calcul du risque relatif que sur celui du risque absolu.

Les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale doivent bénéficier en premier lieu de ce type d'approche.

