



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Discipline ou spécialité : *Epidémiologie*

---

Présentée et soutenue par *Maxime COURNOT*  
Le 16 juin 2009

**Titre :**

*Apport diagnostique et pronostique additionnel des examens non-invasifs à la prédiction  
du risque de premier événement coronarien*

---

**JURY**

*Thierry LANG, président du jury*  
*Jean FERRIERES, directeur de thèse*  
*Thierry COUFFINHAL, rapporteur*  
*Victor ABOYANS, rapporteur*

---

**Ecole doctorale :** *Mathématiques*  
**Unité de recherche :** *INSERM U558*  
**Directeur(s) de Thèse :** *Pr Jean FERRIERES*  
**Rapporteurs :** *Victor ABOYANS, Thierry COUFFINHAL*



**Apport diagnostique et pronostique additionnel  
des examens non-invasifs à la prédiction du  
risque de premier événement coronarien**

# SOMMAIRE

<b>RESUME .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 1 : ETAT DU SUJET .....</b>	<b>10</b>
1.1.    BASES METHODOLOGIQUES : EVALUATION DE L' APPORT PRONOSTIQUE ADDITIONNEL D'UN TEST EN EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE .....	10
1.1.1.    Fondements de l'épidémiologie clinique.....	10
1.1.2.    Détermination des facteurs de risque et modélisation du risque .....	16
1.1.3.    Association versus classification : limitations des odds ratio.....	20
1.1.4.    Taux d'erreurs de classification, rapports de vraisemblances pronostiques, POD plots .....	27
1.1.5.    Courbes ROC .....	29
1.1.6.    Valeurs prédictives pour données censurées, critères d'information .....	31
1.1.7.    Facteurs influençant la performance prédictive.....	31
1.1.8.    Apport pronostique additionnel.....	34
1.1.9.    Synthèse méthodologique .....	37
1.2.    PROBLEME GENERAL : DEFINITION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE EN PREVENTION PRIMAIRE ET PLACE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	38
1.2.1.    Risque cardiovasculaire, risque absolu.....	38
1.2.2.    Modélisation du risque cardiovasculaire à partir des facteurs de risque majeurs.....	38
1.2.3.    Epreuve d'Effort et risque cardiovasculaire .....	40
1.2.4.    Echo-doppler artériel et risque cardiovasculaire .....	49
1.2.5.    Qui dépister ? .....	57
1.2.6.    Synthèse .....	58
<b>CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE GENERALE DES ETUDES EVADEC (EVALUATION DU DEPISTAGE DE LA CORONAROPATHIE) .....</b>	<b>61</b>
1.    INTRODUCTION ET PRESENTATION DU CDPA .....	61
2.    OBJECTIFS GENERAUX DE L'ETUDE.....	61
3.    TYPE D'ENQUETE.....	61
4.    CONSTITUTION DE LA COHORTE, CRITERES D'INCLUSION .....	62
5.    RECUEIL ET DEFINITION DES FACTEURS DE RISQUE A L'INCLUSION .....	62
6.    EXAMEN CLINIQUE .....	64
7.    EPREUVE D'EFFORT .....	64
8.    ECHO-DOPPLER ARTERIEL .....	65
9.    SUIVI DES PATIENTS.....	66
10.    CHRONOLOGIE DES TRAVAUX.....	67
<b>CHAPITRE 3 : UTILITE PRONOSTIQUE DE L'EPREUVE D'EFFORT.....</b>	<b>69</b>
1.    OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	69
2.    COMPOSITION DE LA COHORTE .....	69
3.    NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE .....	69
4.    ANALYSE STATISTIQUE.....	69
5.    RESULTATS.....	71
5.1.    Caractéristiques de base des sujets.....	71
5.2.    Ischémie silencieuse lors de l'Epreuve d'effort .....	72
5.3.    Facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose selon les résultats de l'EE.....	73
5.4.    Evénements survenus pendant le suivi.....	73
5.4.    Association entre l'Epreuve d'Effort et la survenue d'événements coronaires.....	77
5.5.    Valeurs prédictives des définitions de l'Epreuve d'Effort positive.....	84
6.    DISCUSSION.....	85
<b>CHAPITRE 4 : APPORT DIAGNOSTIQUE ADDITIONNEL DE L'EXAMEN CLINIQUE .....</b>	<b>90</b>
1.    CONTEXTE.....	90
3.    CONSTITUTION DE L'ECHANTILLON .....	90
4.    ANALYSE STATISTIQUE.....	91
5.    RESULTATS.....	91

6.	DISCUSSION.....	97
<b>CHAPITRE 5 : APPORT PRONOSTIQUE DE L'ECHO-DOPPLER ARTERIEL .....</b>		<b>99</b>
1.	OBJECTIFS .....	99
2.	CONSTITUTION DE LA COHORTE .....	99
3.	ANALYSE STATISTIQUE.....	99
4.	RESULTATS.....	101
4.1.	Caractéristiques de base des sujets.....	101
4.2.	Résultats de l'examen écho-doppler artériel.....	101
4.3.	Risque calculé.....	104
4.4.	Risque observé.....	105
4.5.	Echo-doppler et risque de survenue d'événement coronaire.....	105
5.	DISCUSSION SPECIFIQUE.....	110
<b>CHAPITRE 6 : APPORT PRONOSTIQUE ADDITIONNEL INTEGRE DE L'EXAMEN CLINIQUE, DE L'EPREUVE D'EFFORT ET DE L'ECHO-DOPPLER ARTERIEL .....</b>		<b>114</b>
1.	OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	114
2.	CONSTITUTION DE LA COHORTE .....	114
3.	ANALYSE STATISTIQUE.....	114
4.	RESULTATS.....	116
5.	DISCUSSION.....	122
<b>CHAPITRE 7 : DISCUSSION GENERALE.....</b>		<b>124</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>		<b>130</b>
<b>PUBLICATIONS .....</b>		<b>131</b>
<b>REFERENCES.....</b>		<b>188</b>
<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS .....</b>		<b>206</b>

## Résumé

---

### Introduction

D'après les recommandations internationales, l'estimation du risque absolu de premier événement coronaire chez l'adulte asymptomatique est basée sur la seule évaluation de ses facteurs de risque conventionnels introduits dans une équation de risque. Cette estimation du risque absolu étant imparfaite, la recherche d'une athérosclérose infra-clinique ou d'anomalies fonctionnelles artérielles, à l'aide d'explorations complémentaires non-invasives, devrait permettre d'isoler des groupes de patients à haut risque cardiovasculaire non détectés par les facteurs de risque seuls. Dans ce contexte, le choix des examens utiles en pratique doit s'orienter vers des examens ayant démontré un apport pronostique additionnel qui soient peu coûteux et non invasifs. L'objectif général du travail était d'étudier l'apport respectif de trois tests non-invasifs - examen clinique, épreuve d'effort et écho-doppler artériel – pour la prédiction du risque d'événement coronaire en prévention primaire. La réflexion était en particulier centrée sur la recherche de l'apport additionnel de ces examens par rapport à l'information apportée par les facteurs de risque traditionnels, en termes de capacité discriminante de la modélisation.

### Méthodes

Pour cela, nous avons utilisé le jeu de données constitué par les deux suivis de la cohorte EVADEC (EVALuation du DEPistage de la Coronaropathie). Cette cohorte a inclus 3034 sujets asymptomatiques et sans antécédent cardiovasculaire entre 1995 et 2004. L'ensemble des sujets a bénéficié d'un examen clinique vasculaire standardisé, d'une épreuve d'effort cardiologique et d'un écho-doppler carotidien et fémoral. Un suivi des sujets a été réalisé à date de point décembre 2005 à la recherche d'événements cardiovasculaires incidents. La durée médiane de suivi était de 6 ans. L'ensemble des analyses a donné lieu à quatre travaux originaux.

### Résultats

Le premier travail était destiné à étudier l'apport pronostique additionnel de l'épreuve d'effort. Sur la base du suivi des 1051 premiers sujets inclus, une épreuve d'effort électriquement positive était associée à la survenue d'événements coronaires uniquement chez les sujets à plus haut risque (Risque de Framingham à 10 ans supérieur à 10%), y compris après ajustement sur les facteurs de risque (HR=2.86 [1.14-7.20]). De plus, les sujets avec une probabilité pré-test intermédiaire (10-15%) et une épreuve d'effort positive avaient une probabilité d'événement coronaire au moins équivalente à des sujets coronariens.

La deuxième analyse, dans une approche diagnostique, évaluait la capacité de l'examen physique de dépistage à prédire la présence d'athérosclérose infra-clinique sous-jacente, définie par la présence de plaques ou de sténoses carotides ou fémorales ou une artériopathie asymptomatique définie par un indice de pression systolique (IPS) inférieur à 0.9. La présence d'un souffle fémoral apportait une information significative, au-delà des facteurs de risque traditionnels, à la fois sur un IPS<0,9 (rapport de vraisemblance positif (RVP) = 3.23 [2.22-4.71]) et sur la présence de plaque fémorale (RVP=3.57 [1.93-

6.60]). La présence de souffle carotidien n'apportait pas d'information sur la présence de sténose ou de plaque carotidienne, de plaque fémorale ou d'artériopathie asymptomatique.

Dans le troisième travail, on a étudié l'association des anomalies observées à l'échodoppler artériel avec la survenue ultérieure d'événements coronaires chez 2273 sujets. Dans notre échantillon, 40% des sujets étaient porteurs de plaques, de sténoses ou d'AOMI asymptomatiques. En analyse de survie, après ajustement sur le niveau de risque de Framingham, un rôle pronostique significatif d'une épaisseur intima-média (EIM) modérément augmentée (HR=2,31 [1,35-3,98] pour une EIM supérieure à 0,64), de la présence de plaques carotidiennes ou fémorales (HR respectivement 2,57[1,65-4,01] et 2,54[1,63-3,96]). En revanche, un IPS inférieur à 0,9 ou une sténose carotidienne n'étaient pas associés à l'incidence d'événement coronaire.

Le dernier travail avait pour but d'évaluer l'apport pronostique additionnel respectif des trois examens - examen physique, anomalies ischémiques à l'épreuve d'effort et échodoppler artériel - pour la prédiction du risque. Chez les 2561 sujets inclus dans l'analyse, la présence d'un souffle fémoral, d'une épreuve d'effort positive, d'une EIM supérieure à 0.63mm ou d'une plaque fémorale apportait une information additionnelle significative au modèle au-delà des facteurs de risque conventionnels seuls. L'introduction successive dans le modèle des facteurs de risque, de l'épreuve d'effort, l'EIM, puis des plaques fémorales permettait une augmentation incrémentale de l'aire sous la courbe ROC (0.72 à 0.78 ; p=0.02) et d'une augmentation de 50% de la valeur prédictive positive sans effet délétère sur la valeur prédictive négative (96.4% à 96.9%). Les patients avec au moins trois anomalies avaient un risque équivalent à des patients coronariens.

## **Conclusion**

Ces trois examens non-invasifs, simples et peu coûteux, sont capables d'apporter une information diagnostique et pronostique significative, au-delà des facteurs de risque majeurs, sur le risque coronarien en prévention primaire. La capacité de ces examens à améliorer la classification au niveau individuel demande encore d'importants travaux d'épidémiologie observationnelle. Au-delà de la stratification du risque, l'amélioration du pronostic cardiovasculaire que pourrait entraîner la réalisation de ces examens de dépistage en population reste à démontrer et est du domaine des études d'intervention.

## Introduction

---

En dépit du poids médical et économique de ces pathologies dans les sociétés industrialisées, il n'existe pas de dépistage organisé de la cardiopathie ischémique en France ni dans aucun pays. Les seules actions de « dépistage » sont réalisées à l'échelle individuelle ou hospitalière et sont des initiatives isolées, reposant souvent sur un faible niveau de preuve. Un éventuel dépistage de masse n'était pas envisagé dans le programme national de réduction des risques cardiovasculaires 2002-2005<sup>1</sup>. Cette situation provient du fait qu'il n'existe pas d'outil de dépistage de la coronaropathie qui ait fait la preuve de son bénéfice en termes de morbi-mortalité lorsqu'il est appliqué aux populations en prévention primaire<sup>2</sup>. Dans l'attente d'éléments nouveaux, la prévention primaire de la maladie cardiovasculaire se résume à la meilleure évaluation possible du risque cardiovasculaire dans le but de mettre en œuvre sa réduction optimale.

A l'heure actuelle, l'évaluation du risque de coronaropathie chez le sujet asymptomatique repose entièrement sur le dépistage – non pas de la maladie – mais de ses facteurs de risque. D'après les recommandations internationales, l'estimation du risque absolu de premier événement coronaire chez l'adulte asymptomatique est basée sur la seule évaluation des facteurs de risque conventionnels introduits dans une équation de risque telle que celle de Framingham ou de SCORE<sup>3,4</sup>. Or cette estimation du risque absolue reposant sur les seuls facteurs de risque majeurs est imparfaite et pose des problèmes d'exactitude, de discrimination et de calibration<sup>5</sup>. La recherche d'une athérosclérose infraclinique ou d'anomalies fonctionnelles artérielles, à l'aide d'explorations complémentaires non-invasives, devrait donc logiquement permettre d'isoler des groupes de patients à haut risque cardiovasculaire non détectés par les facteurs de risque seuls.

C'est pourquoi depuis les années 70, les efforts de recherche en prévention primaire se sont concentrés sur la recherche d'examen cliniques ou paracliniques dont la prise en compte pourrait améliorer la performance de l'évaluation du risque.

Sont actuellement considérés comme étant à haut risque cardiovasculaire les sujets ayant un facteur de risque sévère et déséquilibré ou ayant un risque cardiovasculaire global élevé (score de Framingham > 20 % à 10 ans, SCORE > 5 % à 10 ans, 3 facteurs de risque ou plus). Certaines explorations complémentaires non-invasives devraient permettre d'isoler d'autres patients à haut risque. En l'absence de recommandations sur ce sujet, la question générale est de savoir la nature des examens à proposer en prévention primaire, les groupes de patients qui pourraient en bénéficier, et les décisions qu'impliquent des résultats anormaux.

Dans ce contexte, le choix des examens utiles en pratique devrait s'orienter vers des examens ayant démontré un apport pronostique additionnel qui soient peu coûteux et non invasifs. Parmi les différents candidats, l'examen physique est une étape incontournable de toute consultation médicale, dont l'intérêt pronostique est paradoxalement très mal connu chez le sujet asymptomatique, et ses données devraient logiquement représenter la première information complémentaire sur le risque coronaire.

Par ailleurs, les deux examens non-invasifs les plus couramment réalisés en pratique quotidienne dans le but d'optimiser l'estimation du risque sont l'épreuve



d'effort et l'écho-doppler artériel<sup>6</sup>. De plus l'intérêt pronostique de l'examen physique, de l'épreuve d'effort de l'écho-doppler artériel n'ayant jamais été étudié simultanément, il est difficile de connaître l'utilité respective de ces trois examens de routine, et donc de baser le choix des examens à pratiquer sur des preuves médicales.

L'utilisation des tests cliniques et paracliniques dans cette optique n'est pas une notion nouvelle en médecine. Dans différentes spécialités, des scores de prédiction de risque sont communément utilisés. Le score de risque de Gail en est un exemple pour le cancer du sein<sup>7</sup>. L'évaluation épidémiologique des marqueurs, tests ou scores pour prédire la survenue future d'un événement cardiovasculaire est le sujet méthodologique général de ce travail.

Dans un premier temps, nous développerons le fait que les méthodes statistiques traditionnellement utilisées en épidémiologie analytique peuvent ne pas être adaptées à l'évaluation de la capacité discriminative d'un test à un niveau de prédiction individuel. De fortes associations statistiques n'impliquent pas en effet une bonne qualité de classification. L'épidémiologie analytique et l'épidémiologie clinique n'ayant pas les mêmes buts, il est logique qu'elles puissent également différer dans les méthodes mises en œuvre. Nous aborderons donc différentes approches permettant d'évaluer l'apport pronostique additionnel d'un test ou d'un examen.

Dans un deuxième temps, nous illustrerons cette réflexion centrée sur l'apport pronostique des tests non-invasifs en prévention primaire par la présentation de quatre travaux de recherche originaux dont les jeux de données étaient constitués par les deux suivis de la cohorte EVADEC (EVALuation du DEpistage de la Coronaropathie). Trois de ces travaux sont des études pronostiques de l'apport additionnel de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort, de l'écho-doppler artériel et de leur combinaison ; le quatrième est une étude transversale de l'intérêt diagnostique de l'examen clinique pour la prédiction d'athérosclérose infraclinique.

# Chapitre 1 : Etat du sujet

## 1.1. Bases méthodologiques : Evaluation de l'apport pronostique additionnel d'un test en épidémiologie clinique

### 1.1.1. Fondements de l'épidémiologie clinique

#### *Définitions*

Originellement, l'épidémiologie peut être définie comme l'étude de la fréquence et de la dynamique des états de santé dans la population (épidémiologie descriptive) et des relations causales en rapport avec la santé humaine (épidémiologie analytique). Jusqu'en 1940, l'épidémiologie fut une discipline de base uniquement cantonnée à la santé publique. Les cliniciens ont alors ressenti le besoin d'utiliser les méthodes de l'épidémiologie dans leur propre pratique. L'épidémiologie clinique est finalement devenue une branche de la médecine clinique en Amérique du nord vers la fin des années 60. A cette époque, le recours pléthorique aux médicaments et aux tests de laboratoire commença à générer un malaise au sein de la profession médicale. Des cliniciens formés à l'épidémiologie (Feinstein<sup>8</sup>, Sackett<sup>9,10</sup>) suggérèrent alors que cette discipline était essentielle pour fonder les investigations ou le traitement sur des bases scientifiques. Les missions de l'épidémiologie clinique peuvent être résumées dans ces phrases de D.L. Sackett à propos des pionniers de l'épidémiologie clinique : « Nous avons tous été formés à la médecine interne et nous croyions tous maîtriser aussi bien « *l'Art* » (issu des croyances, des jugements et des intuitions que nous ne pouvions pas expliquer) que la « *Science* » (issue des savoirs, de la logique et de notre expérience, que nous pouvions expliquer) de la médecine clinique. Nous nous sommes rendus compte [...] qu'il existait, en fait, une *science de l'art* en médecine. »<sup>9</sup>. Dès lors, cette discipline a été progressivement intégrée à la pratique clinique par le biais de l'aide à la décision concernant le diagnostic (stratégies cliniques, choix des examens complémentaires, interprétation des données de l'examen clinique et des examens paracliniques), la prise en charge du patient (élaboration du pronostic, choix du meilleur traitement, aide à l'observance, appréciation de la tolérance) et la formation permanente du médecin (jugement de ses propres habitudes – appelé aujourd'hui *évaluation des pratiques professionnelles* –, surveillance de la littérature médicale, lecture critique d'articles).

#### *Diagnostic, prévention et dépistage*

Diagnostic et dépistage semblent des notions bien distinctes, mais lorsqu'il s'agit de cardiopathies ischémiques, la confusion est facile en raison des difficultés à délimiter la prévention primaire et la prévention secondaire dans le champ des maladies chroniques.

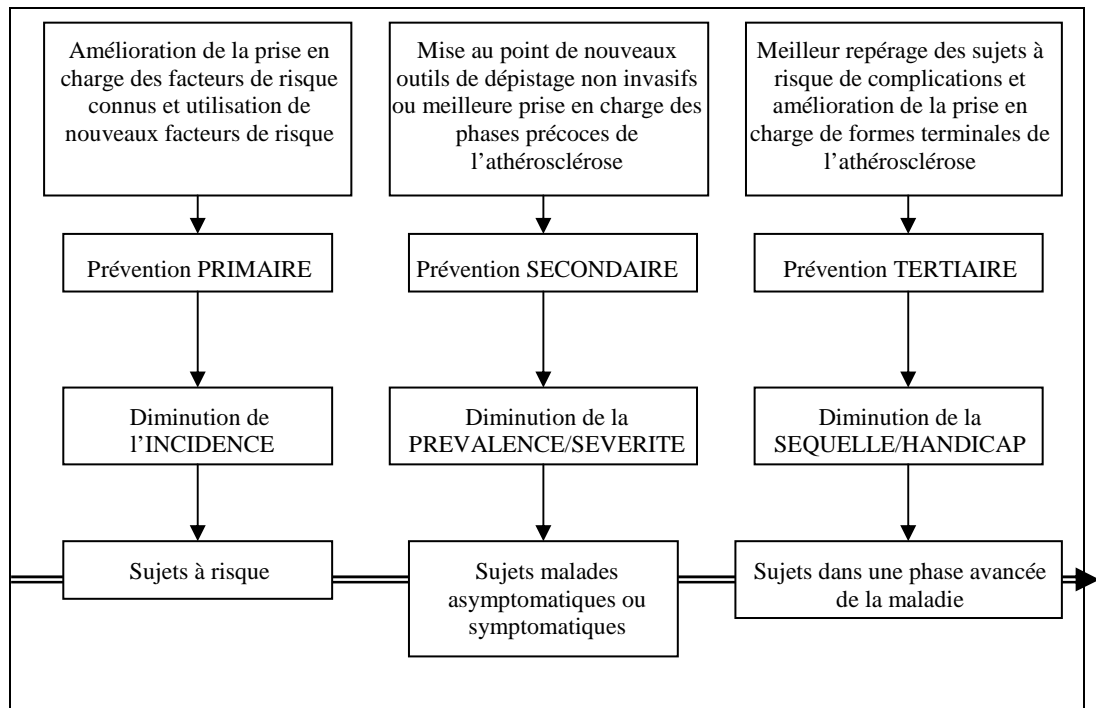
Le *diagnostic* est le processus qui permet d'affirmer, d'identifier et de classer la maladie présentée par le patient. Lorsqu'on se propose de valider un test diagnostique, qu'il soit un examen clinique ou paraclinique, il s'agit de comparer les résultats de ce test aux résultats d'un test reconnu comme capable de classer à coup sûr les sujets en « malades » et « non malades ». Ce test de référence est appelé « Gold Standard » ou « Etalon Or ». Le test est validé dans des conditions artificielles, puisqu'on sait

auparavant quels sont les sujets malades grâce au Gold Standard. Sensibilité et spécificité sont donc des indicateurs intrinsèques, indépendants de la prévalence réelle de la maladie dans une population. Si ces valeurs sont satisfaisantes, le test peut alors être utilisé dans la vraie vie pour diagnostiquer de nouveaux malades. Les paramètres les plus utiles en pratique clinique seront alors les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN) qui sont dépendantes de la prévalence de la maladie. Ils reflètent la réponse aux questions du clinicien : « Si le test est positif, quel risque a le patient d'être malade ? » (VPP) et « Si le test est négatif, quelles chances a le patient de ne pas avoir la maladie ? » (VPN). Pour le diagnostic d'une maladie, on exigera d'un test que sa spécificité soit excellente, c'est à dire qu'il y ait très peu de faux positifs. Par exemple, l'épreuve d'effort est validée dans le diagnostic de la coronaropathie par de très nombreux travaux (sensibilité moyenne 68%, spécificité moyenne 77%)<sup>11</sup>. Nous connaissons donc bien sa validité et ses valeurs prédictives chez le sujet avec douleurs thoraciques. Sa place dans la démarche diagnostique est par ailleurs claire et fait l'objet de consensus internationaux.

Le *dépistage* vise à attester de la présence d'une maladie à un stade infraclinique. En pratique cardiologique, il ne peut donc s'agir que de sujets asymptomatiques. Etant donné que la validation des tests suit la même procédure que pour les tests diagnostiques, le choix d'un Gold Standard est extrêmement délicat, la coronarographie par exemple ne paraissant pas éthiquement réalisable à un échantillon de sujets asymptomatiques. Nous verrons par la suite comment approcher la valeur de tels tests sans disposer d'une classification objective des sujets au moyen du Gold Standard. Quoiqu'il en soit, la priorité dans ce contexte est à la sensibilité, c'est à dire à la réduction optimale des faux négatifs.

La *prévention* quant à elle représente l'ensemble des moyens qui permettent de diminuer l'incidence de la maladie (prévention primaire), de diminuer la prévalence et/ou la sévérité d'une maladie (prévention secondaire) ou de diminuer les séquelles ou handicaps dus à la maladie (prévention tertiaire)<sup>12</sup>(Figure 1). Les frontières entre prévention primaire et secondaire peuvent paraître a priori très claires mais sont souvent floues en pratique dans le cas de la coronaropathie. En pratique, c'est généralement l'apparition des symptômes qui fait basculer un patient dans la prévention secondaire. Par définition, un sujet asymptomatique et sans antécédent se positionne donc pour le cardiologue en prévention primaire. Cependant, ce même sujet peut être porteur de lésions coronaires sévères infra-cliniques. Si ces lésions sont dépistées, le patient – bien que toujours asymptomatique – doit-il toujours être considéré comme indemne de la maladie, c'est à dire en prévention primaire ? Cette question demeure sans réponse car dépend de la définition de la maladie : symptômes ou présence de lésions « significatives » ? En d'autres termes : existe-t-il des malades asymptomatiques ? Quoiqu'il en soit la prévention de la coronaropathie – comme son diagnostic – a bénéficié ces 30 dernières années d'un grand nombre d'éléments objectifs provenant d'essais randomisés ou de grandes études de cohortes. Ainsi nous savons que la prise en charge des facteurs de risque a prouvé son efficacité pour diminuer l'incidence des cardiopathies ischémiques en prévention primaire et secondaire, de même que les antiagrégants plaquettaires, les bêta-bloquants, les statines puis les IEC ont démontré leur bénéfice sur la morbi-mortalité en prévention secondaire. Certaines confusions naissent donc du fait que la *prévention* de la maladie coronaire repose en grande partie sur le *dépistage* des facteurs de risque majeurs. Pour autant, le dépistage des facteurs de risque ne constitue pas une forme de dépistage de l'athérosclérose. En revanche, le dépistage de la maladie s'inscrit naturellement dans la prévention primaire.

**Figure 1 : La continuité de la prévention des maladies cardiovasculaires (d'après J. Ferrières)**



### ***Définition et indications du dépistage***

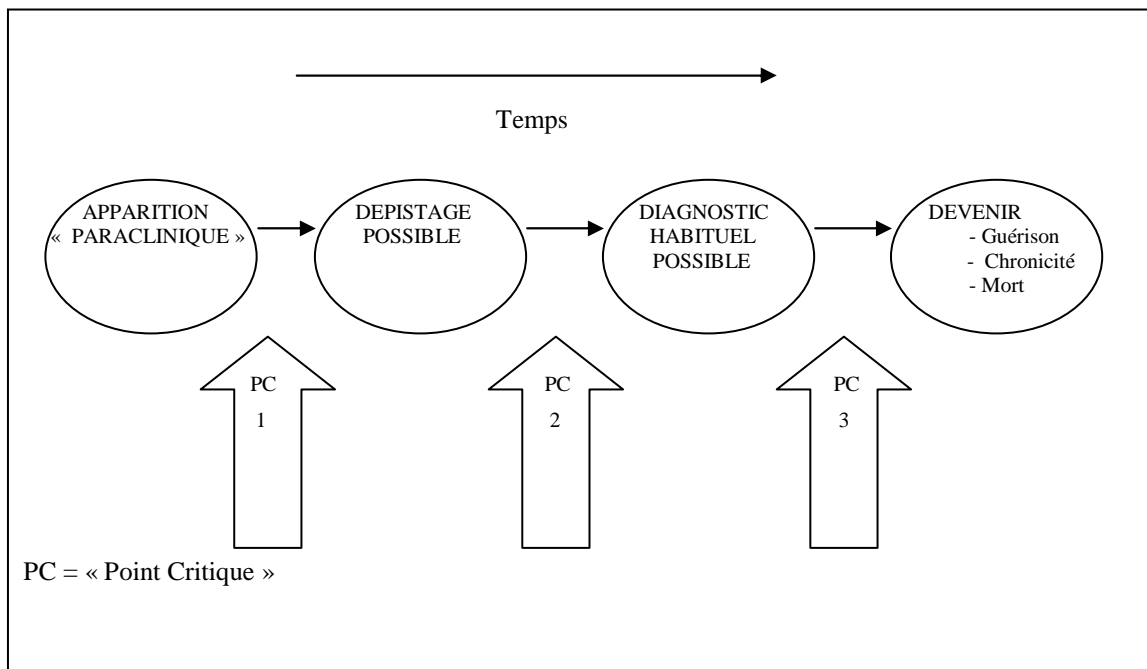
Le but du dépistage est donc de détecter la maladie à un stade infra-clinique. Les définitions du « dépistage » les plus précises sont données par les anglo-saxons. Le dépistage est appelé « early diagnosis » ou « diagnostic précoce », ce qui signifie bien que son but est de diagnostiquer une maladie pré-symptomatique. Ce dépistage peut être effectué selon 2 modalités :

- le « screening » désigne une sorte de dépistage de masse dans lequel les sujets de la population générale sont invités à passer un ou plusieurs tests de dépistage d'une maladie à titre systématique (par exemple : dépistage organisé du cancer du sein par mammographie systématique).
- Le « case finding » repose sur le dépistage par le clinicien lorsque le patient se présente pour une pathologie autre (par exemple : prise de la pression artérielle chez un patient consultant pour sinusite).

En français, les trois notions différentes représentées par « early diagnosis », « screening » et « case finding » sont contenues en un seul mot : le dépistage. L'objectif du dépistage est la détection précoce d'une maladie présymptomatique. Cette notion suppose que le dépistage intervienne à une phase précise de l'histoire naturelle de la maladie. En effet, il existe dans l'histoire de toute maladie des « points critiques »<sup>13</sup> (figure 2). Un point critique est défini par un tournant dans l'histoire de la maladie, avant lequel un traitement est soit plus efficace soit plus facile à mettre en place qu'après. Une maladie peut avoir plusieurs « points critiques » (extensions ganglionnaires ou métastatiques de certains cancers) ou peut ne pas en avoir (cas de la

tuberculose pulmonaire), et la position de ces « points critiques » au fil de l'histoire de la maladie est cruciale pour déterminer la valeur du dépistage.

Figure 2 : Histoire naturelle de la maladie, dépistage et « points critiques » (d'après D.L. Sackett<sup>9</sup>)



Si le seul « point critique » est en position 1 de la figure 2 (avant que le dépistage devienne possible), le dépistage sera trop tardif pour être utile. C'est seulement quand une maladie possède un « point critique » en position 2 (entre le moment où le dépistage devient possible et le moment du diagnostic habituel) que les dépistages tiendront leur promesse d'améliorer le devenir des sujets atteints de la maladie étudiée. Malheureusement, le seul moyen d'affirmer qu'une maladie possède un « point critique » en position 2 est de disposer de résultats d'une ou plusieurs études randomisées dans lesquelles les sujets sont tirés au sort pour recevoir ou non la procédure de dépistage. Le meilleur traitement disponible sera donné indifféremment aux patients détectés par le dépistage et à ceux (patients témoins ou contrôles) diagnostiqués au moment habituel de l'histoire de la maladie. Tous les patients bénéficieront alors d'un suivi qui permettra de comparer les taux de mortalité spécifiques dans les 2 groupes.

Le dépistage semblera toujours améliorer la survie, même quand le traitement est sans intérêt. Il y a 3 raisons pour expliquer ce paradoxe :

Il existe en premier lieu un biais de sélection appelé « healthy screening bias ». Les sujets volontaires pour le dépistage sont généralement en meilleure santé que les autres. Ceci aboutit à une mortalité artificiellement plus faible dans les groupes des sujets dépistés et est la source de nombreux biais dans la lecture des enquêtes épidémiologiques, par exemple autour du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

La deuxième raison pour laquelle le dépistage améliore toujours la survie est le biais de temps de devancement ou « lead-time biais ». Il dérive du fait que nous ne mesurons la survie du groupe « témoin » à partir du moment où la maladie devient symptomatique. Au contraire, la survie du groupe « dépisté » est mesurée à partir du

moment du dépistage, à un stade obligatoirement plus précoce de la maladie. Donc, même si la randomisation est bien faite, le « t0 » est différent pour les 2 groupes et la survie sera forcément meilleure dans le groupe « dépisté », même si le traitement n'a aucune efficacité.

La dernière raison est le biais des maladies de longue durée ou « length bias ». Il est liée au caractère rapide ou lent du développement de la maladie<sup>14</sup>. Parfois, quand un sujet présente un premier syndrome coronaire aigu, nous consultons les anciennes épreuves d'effort qui contiennent des anomalies trop discrètes pour les avoir classées positives, mais suffisamment atypiques pour être convaincu qu'elles n'étaient pas normales. Nous savons que les patients qui ont une longue phase préclinique de la maladie auront une longue phase clinique et inversement. En conséquence : plus la phase préclinique est longue, plus le sujet aura de chances d'être dépisté ; mais aussi plus la phase clinique est longue et donc meilleure est la survie. La survie des coronariens présentant des lésions accessibles au dépistage par l'épreuve d'effort (serrées mais stables) sera donc meilleure que celle des sujets diagnostiqués par les symptômes (aux lésions instables ou de développement rapide).

On pourrait croire que ces critères théoriques de validation d'un test de dépistage sont excessivement rigoureux. Ils sont pourtant indispensables, en partie du fait des effets délétères possibles du dépistage sur le sujet volontaire. En effet, les avocats du dépistage évoquent seulement deux issues possibles au dépistage : un bénéfice pour le patient d'une part et l'absence d'effet d'autre part. La troisième possibilité est souvent omise : le risque. Contrairement à la démarche diagnostique, ce sont les médecins qui sollicitent les patients dans la démarche de dépistage. Les sujets sont asymptomatiques et on leur demande de venir effectuer des tests à même de déboucher sur des traitements éventuellement invasifs. L'obligation de moyens est donc insuffisante et nous devons disposer de preuves que la procédure de dépistage a un intérêt et un risque minime et que le traitement qui en découle a démontré son efficacité sur le devenir. Le risque pour le patient peut être de plusieurs types :

D'abord, le diagnostic peut être erroné, c'est à dire que le patient peut-être classé « faux positif ». Ce risque devient très important lorsqu'on recherche une maladie rare chez des patients asymptomatiques, ce qui est le cas chez les patients à bas risque cardiovasculaire. Même si la sensibilité et la spécificité du test demeurent excellentes, la capacité du test à bien classer les sujets peut être quasi-nulle si la maladie est rare. Les conséquences peuvent alors être lourdes d'un point de vue médical, psychologique et économique.

Deuxièmement, le traitement initié en conséquence au dépistage peut faire « plus de mal que de bien ». Un exemple en est fourni par le début du traitement des dyslipidémies il y a quelques décennies. La plupart des examens de santé dans les années 70 comprenaient un dosage des lipides plasmatiques et le « screening » et le « case finding » des dyslipidémies étaient très populaires, particulièrement aux Etats Unis. Le traitement qui était généralement débuté était le clofibrate, d'après l'argument que la baisse du cholestérol pourrait être à l'origine d'un bénéfice en termes de risque. Lorsque plusieurs années plus tard, une étude randomisée mettait en évidence une mortalité supérieure de 17% dans le groupe clofibrate par rapport au placebo<sup>15</sup>, certains médecins catastrophistes ont calculé que le traitement de sujets sains par le clofibrate avait entraîné la mort de 5000 américains. Bien sûr, le bénéfice de l'abaissement du taux de cholestérol sur la morbi-mortalité a été démontré de nombreuses fois depuis, mais cette anecdote concernant le traitement sans preuves de sujets asymptomatiques peut demeurer une leçon.

Un troisième danger d'un dépistage inapproprié est constitué les dommages causés par l'annonce d'une maladie à un sujet qui ne formule aucune plainte. Ce phénomène, appelé par les anglo-saxons « labeling » (stigmatisation) a été bien étudié en psychologie sociale mais a été reconnu assez tard en médecine clinique<sup>16</sup>. D'après certains auteurs, lorsqu'on annonce une HTA à un sujet asymptomatique, son absentéisme au travail, qui était auparavant superposable à celui de ses collègues, double dans l'année suivante pour demeurer élevée par la suite, alors qu'il ne présente pas plus de pathologies « objectives »<sup>17</sup>. Il ne s'agit pas non plus des effets indésirables du traitement puisqu'on observe une tendance identique chez les sujets diagnostiqués mais non traités. Ce phénomène de « labeling » est quotidien et inévitable dans la démarche de diagnostic mais doit prendre un sens et des précautions différentes en dépistage, lorsque le sujet est asymptomatique.

Ensuite, le risque de faux négatif est rarement abordé et représente pourtant un danger de plus en plus important dans le domaine médico-légal, exposant à des poursuites le médecin ayant rassuré à tort un sujet au moyen d'un test ayant une faible VPN.

Le dernier risque, et le plus évident, est bien sûr constitué par les effets indésirables et les dangers propres à la méthode de dépistage elle-même.

### *Evaluation du dépistage*

Affirmer que le dépistage d'une maladie est utile est une démarche longue et complexe faisant intervenir à la fois l'épidémiologie clinique et l'épidémiologie évaluative. Nous avons vu que le seul fait d'affirmer que le dépistage semble améliorer la survie est insuffisant à justifier la mise en place d'un programme de dépistage. Il faut pour cela franchir deux étapes successives :

La première est l'évaluation de la valeur diagnostique ou pronostique de l'examen de dépistage. Elle doit répondre à la question de la capacité du dépistage à distinguer les malades des non malades (ou les patients à haut risque des patients à bas risque). Les outils employés pour cela seront multiples, les plus simples étant la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives, la reproductibilité. L'idéal pour y parvenir est de disposer d'études contre gold standard. Lorsqu'aucun gold standard n'est disponible ou réalisable en pratique, on utilise des études d'observations dont le but est d'évaluer la capacité du test à prédire soit l'incidence de la maladie soit la mortalité spécifique. Les études basées sur la mortalité sont en général plus fiables, en raison de l'importance du « work-up bias » dans les études d'observation, en particulier cas/témoin. En effet, « l'incidence » de la maladie dépend en partie des résultats du test de dépistage dans ce type d'étude, les examens nécessaires au diagnostic de certitude étant préférentiellement réalisés chez les sujets dépistés.

La deuxième étape, propre à l'épidémiologie évaluative, est l'évaluation des effets du dépistage sur la santé des individus. Elle suppose comme pré-requis une valeur diagnostique satisfaisante et l'existence d'une intervention possible. Elle répondra à la question de l'existence d'un bénéfice entraîné par l'examen de dépistage dans la population cible. La réponse à cette question nécessite de mettre en place des études d'intervention. Dans la plupart des cas, on comparera le niveau d'un indicateur entre les groupes « dépistage » et « contrôle ». Les méthodologies sont multiples (essai randomisé, quasi-expérimentation, enquête de cohorte, cas-témoins ou comparaisons écologiques) et ont un but commun : l'établissement d'un lien de causalité entre l'intervention et

l'amélioration de l'indicateur de santé. Pour cela, il est primordial de s'assurer de la comparabilité correcte des deux groupes, de choisir correctement l'intervention et l'indicateur de résultat, d'avoir une idée de la façon dont l'intervention a été réellement suivie par les patients de l'étude.

### 1.1.2. Détermination des facteurs de risque et modélisation du risque

#### *Modélisation initiale*

Depuis l'avènement des grandes études de l'après-guerre, les tentatives d'établissement d'un lien entre un facteur d'exposition et une maladie au moyen de la description de cas cliniques isolés a été progressivement abandonnée au profit d'une approche populationnelle du risque.

En nous positionnant maintenant en épidémiologie analytique classique, l'existence d'une association entre le facteur de risque et l'événement passe le plus souvent par le test statistique d'une hypothèse de nullité de cette association produisant en général un « p ».

L'étape suivante est la quantification de cette association par le calcul de mesures d'associations classiques et leur intervalle de confiance. Les plus couramment utilisées sont le risque relatif, l'odds ratio et, dans certains modèles de survie, le hazard ratio. Le risque relatif et l'odds ratio sont d'ailleurs classiquement liés par la formule suivante :

$$OR = \frac{1 - Po}{1 - PoRR}$$

où  $Po$  est la prévalence de la maladie, expliquant le fait que  $RR$  et  $OR$  sont proches lorsque la maladie est rare dans la population.

Ensuite intervient la nécessité d'affirmer le caractère causal de cette relation, signant le passage de « marqueur de risque » en « facteur de risque ». Cette étape nécessite bien la mobilisation des connaissances physiopathologiques sur ce lien et la reproductibilité de cette association dans différentes études. Elle exige également que le lien observé ne soit pas le fait d'un tiers facteur. Diverses méthodes existent en épidémiologie d'observation pour maîtriser le rôle de ces facteurs, comme par exemple l'appariement, la stratification, ou l'analyse multivariée. Cette dernière approche est la plus développée car elle permet la prise en compte simultanée de plusieurs facteurs de confusion potentiels. La dernière condition pour valider un facteur de risque sera que sa correction entraîne une diminution de l'incidence. Il s'agira d'une phase critique, à laquelle sont arrêtés nombre de nouveaux marqueurs de risque cardiovasculaire<sup>18</sup>. Ce sera le domaine des études d'intervention et des essais thérapeutiques.

L'analyse multivariée est maintenant devenue une étape incontournable de la présentation des résultats en épidémiologie analytique. Ce type d'analyse était présent dans 10% des articles originaux du *Lancet* et du *New England Journal of Medicine* en 1985, contre 18% en 1989<sup>19</sup> et plus de 50% aujourd'hui<sup>20</sup>.



De manière à pouvoir estimer le paramètre propre à chaque facteur, la plupart des modèles utilisés contiennent une expression linéaire des facteurs de risque sous la forme :

$$(E) = \sum_{i=1}^n a_i X_i$$

où  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$  sont les facteurs de risque ou les facteurs de confusion étudiés

$a_1, a_2, a_3, \dots, a_n$  sont les coefficients de régression

Les trois modèles les plus couramment utilisés dans la littérature médicale sont, selon la nature de la variable à expliquer :

- Le modèle linéaire multiple lorsque la variable à expliquer est une variable quantitative continue et s'écrit sous la forme :

$$Y_i = (E) + \varepsilon$$

où  $Y$  (la variable à expliquer) est une variable continue et  $\varepsilon$  les résidus de la régression

- Le modèle logistique lorsque la variable à expliquer est une variable binaire qui s'écrit :

$$\text{Logit}(P) = (E)$$

où  $P$  (la variable à expliquer) est la probabilité de présenter la maladie et :

$$\text{Logit}P = \text{Ln} \left[ \frac{P}{(1-P)} \right]$$

- Le modèle à risque proportionnel de Cox lorsque la variable à expliquer est le risque instantané de maladie. Il est particulièrement utilisé dans le cas d'un suivi longitudinal avec données censurées, c'est à dire lorsque le temps de suivi est différent entre les sujets. Il s'écrit grossièrement :

$$\lambda(t, X_1, \dots, X_n) = \lambda_0(t) \exp(E)$$

où  $\lambda(t, X_1, \dots, X_n)$  (la variable à expliquer) est le risque instantané d'événement et  $\lambda_0(t)$  est le risque "de base".

Ces trois modèles représentent l'immense majorité des productions médicales. Viennent ensuite des modèles moins utilisés, comme le modèle de Poisson, les modèles de survie paramétriques, les modèles linéaires généralisés.

Dans tous les cas, le but est d'estimer les coefficients de régression de manière à obtenir, pour chaque facteur de risque, une mesure d'association propre, indépendamment de la valeur des autres facteurs présents dans le modèle.

Il est assez rare dans la littérature médicale que soient vérifiées les principales hypothèses sur lesquelles repose l'adéquation éventuelle du modèle aux données. L'hypothèse de log-linéarité, lorsque des variables continues sont introduites dans les

modèles suscités, implique par exemple par que le risque relatif de décès coronaire pour le passage de 1g/l à 2g/l soit le même que pour le passage de 2g/l à 3g/l de cholestérol total. Il ne s'agit donc pas d'un résultat mais d'une hypothèse. Les autres hypothèses classiques sont par exemple l'absence d'interaction ou de colinéarité, ainsi que l'hypothèse des risques proportionnels pour le modèle de Cox.

### ***Indicateurs de performance et niveaux de validation***

L'étude de la validité d'une modélisation du risque se décompose en plusieurs niveaux. Ils ont été présentés dans trois guides méthodologiques de la lecture critique d'articles décrivant une règle de prédiction clinique<sup>21-23</sup>. On distingue plusieurs niveaux de validation:

- Exactitude : principalement la calibration et la discrimination
- précision
- reproductibilité
- généralisation (ou transportabilité)
- bénéfique pour le patient.

La transportabilité apprécie dans quelle mesure les performances du modèle (en termes de discrimination et de calibration) sont conservées lorsque celui-ci est appliqué à une population différente de celle dont il a été dérivé à l'origine.

La calibration reflète la capacité du modèle à estimer un risque prédit qui soit le plus proche possible du risque observé du sujet. Ce risque observé est par définition virtuel, puisque individuel et prospectif. Il est généralement estimé à partir de l'observation de l'incidence de l'événement concerné dans un échantillon. Le degré de concordance entre le risque prédit et le risque observé peut être exprimé sur une échelle continue de 0 à 1 qui quantifie l'adéquation de ce risque prédit au risque observé. Une idée simple de la calibration peut être donnée par la représentation graphique des taux d'événements observés par dixième de risque prédit. La statistique d'Hosmer-Lemeshow<sup>24</sup> compare directement ces proportions et est très populaire dans la littérature médicale bien qu'imparfaite et d'interprétation en réalité plus difficile qu'il n'y paraît<sup>24</sup>. Il est par convention admis que le taux d'événements est une approximation du risque observé approché.

La discrimination mesure la capacité du modèle à identifier ceux qui présenteront – et ceux qui ne présenteront pas – la maladie étudiée. Son analyse peut utiliser les indicateurs classiques de performance d'un test diagnostique qui seront appliqués à l'optique pronostique de la modélisation: analyse de courbes ROC (Receiver Operating Characteristic), sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance. Considérons par exemple une cohorte où M est l'effectif des patients qui ont présenté un événement cardio-vasculaire, et nM ceux qui n'en ont pas présenté. On appelle P l'effectif des patients pour lesquels le risque prédit par le modèle est élevé (supérieur à un seuil S), et N ceux pour qui le risque prédit est bas (inférieur au seuil S) (figure 3).

Pour un seuil S choisi, on définit le couple d'indicateurs :

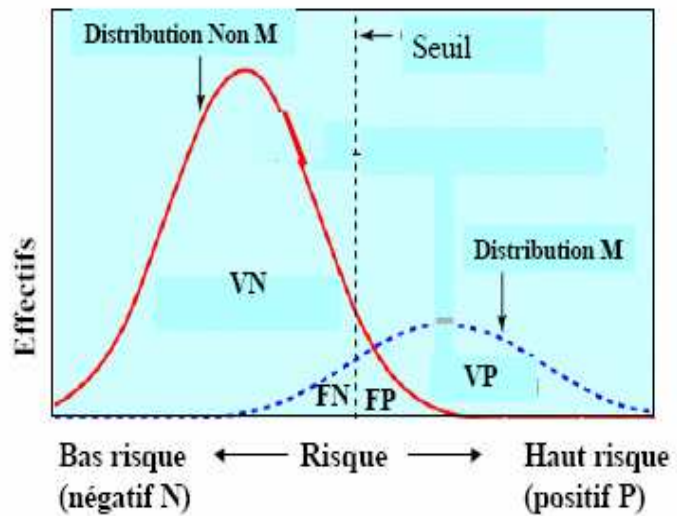
Sensibilité = taux de vrais positifs parmi les malades ( $Se = VP/M$ )

Spécificité = taux de vrais négatifs parmi les non-malades ( $Sp = VN/nM$ )

**Figure 3 :** Distribution de la probabilité prédite chez les sujets malades (M) et non malades (Non M)

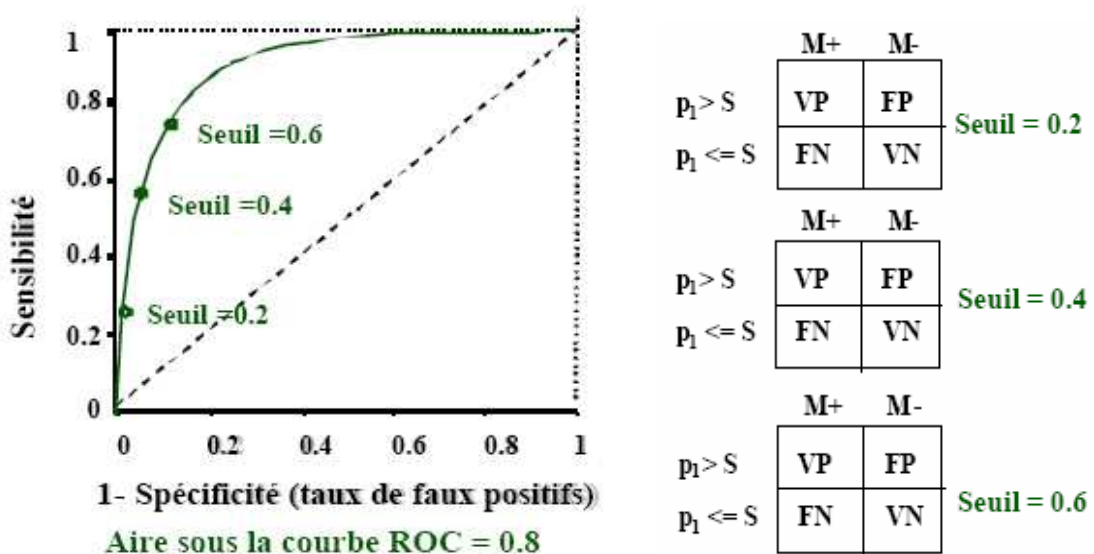
	<b>M</b>	<b>nM</b>
<b>P</b>	<b>VP</b>	<b>FP</b>
<b>N</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>

*M* : événement  
*nM* : non-événement  
*P* : positifs ( $p > S$ )  
*N* : négatifs ( $p < S$ )  
*VP* : vrais positifs  
*FP* : faux positifs  
*VN* : vrais négatifs  
*FN* : faux négatifs



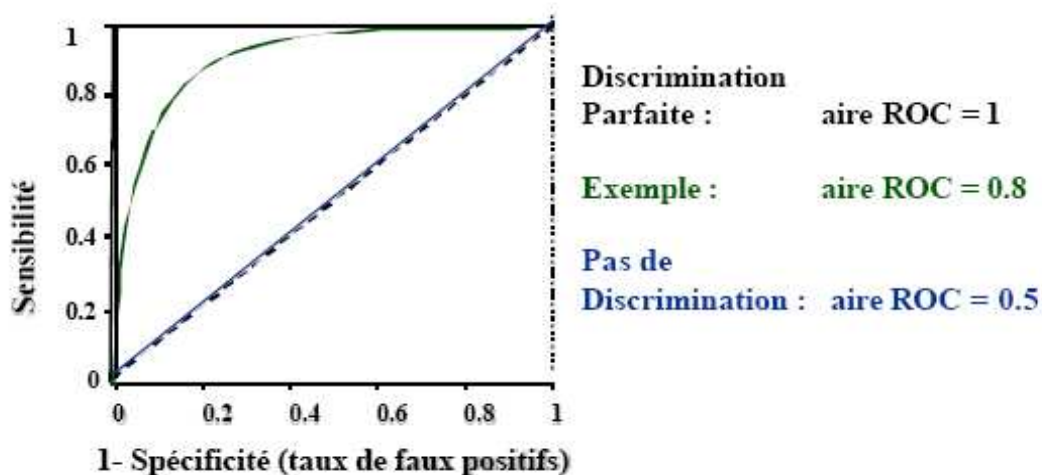
La courbe ROC est construite à partir des couples (sensibilité, spécificité) obtenus pour toute valeur possible du seuil  $S$ , ici représenté par la probabilité prédite par le modèle. L'aire sous la courbe ROC, ou statistique  $c$  représente un indicateur de discrimination du modèle de risque, quel que soit le seuil  $S$  considéré pour définir les « positifs » (haut risque) et les « négatifs » (bas risque). Elle prend ses valeurs entre 0 et 1 : une valeur de 0,5 reflète la performance d'un modèle qui ne discrimine pas mieux que le hasard, une valeur supérieure à 0,5 reflète un modèle avec lequel un résultat de risque supérieur à  $S$  identifie bien les malades, une valeur inférieure à 0,5 reflète un modèle avec lequel un résultat de risque supérieur à  $S$  identifie les non-malades (figure 4).

**Figure 4 :** Construction de la courbe ROC



Risque = probabilité  $p_1$  estimée, évaluée par rapport à un événement observé (0 ou 1)

Dans le cas d'un événement binaire l'index C est équivalent à l'aire sous une courbe ROC (figure suivante). Si l'on compare deux à deux le risque prédit de toutes les observations des « malades » avec celui de toutes les observations des « non-malades », et que l'on considère comme concordante chaque paire où le risque prédit d'un « malade » est plus élevé que celui d'un « non-malade », l'index C représente la proportion de paires concordantes parmi toutes les paires possibles. L'index C est un équivalent au test non paramétrique de Wilcoxon et est donc calculé selon la même méthode.



Des mesures globales d'adéquation combinant calibration et discrimination existent, comme la vraisemblance, le  $R^2$  ou le score de Brier<sup>25</sup>.

Au-delà de l'étude de la qualité globale d'un modèle de risque, comprenant l'analyse de son pouvoir classant, on peut ensuite s'intéresser aux méthodes permettant de déterminer l'apport additionnel d'un test au modèle et sa capacité à en augmenter le pouvoir discriminant et in fine la qualité de la classification individuelle des sujets.

### 1.1.3. Association versus classification : limitations des odds ratio

La recherche des facteurs de risque et la quantification de leur association « indépendante » avec le pronostic par l'utilisation des modèles habituellement utilisés en épidémiologie analytique est une démarche indispensable mais ne répond pas entièrement à la question de l'apport des différents facteurs de risque ou examens à la stratification opérationnelle du risque. Pour la suite, le terme « odds ratio » est employé dans un souci de simplification. Les réflexions qui suivent s'appliquent à l'ensemble des mesures d'association utilisées couramment en épidémiologie analytique : odds ratios, risques relatifs, hazard ratios.

En effet, si cette démarche améliore les connaissances sur les causes de la maladie, il faut également savoir si l'identification de ces facteurs de risque ou examens anormaux pourra conduire à une amélioration des méthodes d'identification des patients à un stade précoce – ou à haut risque de – la maladie concernée.

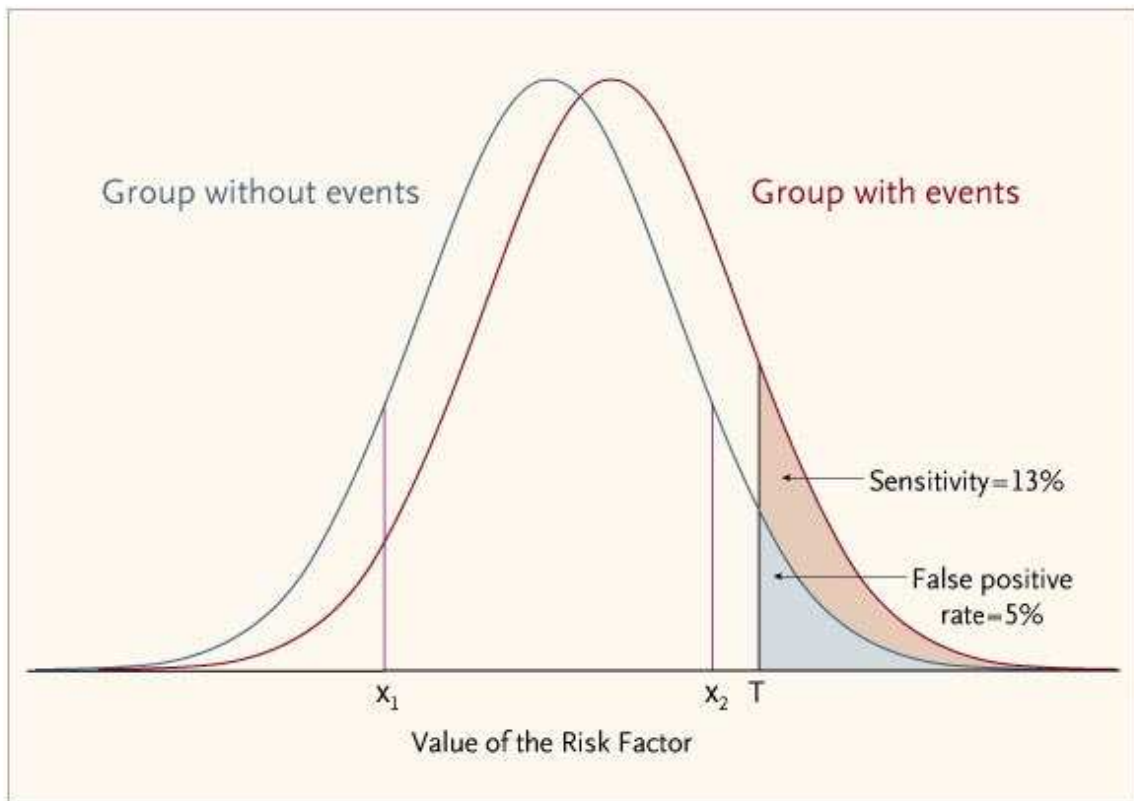
Nous savons cependant qu'un facteur de risque peut avoir une association avec la maladie beaucoup plus forte qu'on ne le voit ordinairement recherche étiologique s'il fournit une base pour une prédiction précoce au niveau individuel<sup>26</sup>. Un premier exemple simple peut illustrer ce problème.

Supposons que le but est d'identifier les personnes à haut risque de développer une maladie dans les 5 ans. Nous supposons, comme montré dans la figure 5, que le facteur de risque (ou l'anomalie) est normalement distribué dans la population qui ne présentera pas la maladie. Nous supposons également que le facteur de risque est aussi normalement distribué dans la population qui présentera la maladie, avec la même variance mais une moyenne supérieure de  $0,5 \sigma$ . Finalement, supposons que l'incidence cumulée à 5 ans est de 5 % (l'issue de la démonstration ne dépend pas des chiffres).

En se basant sur ces hypothèses, nous pouvons utiliser des méthodes habituelles pour déterminer la probabilité conditionnelle qu'une personne avec une valeur donnée du facteur de risque développe la maladie. Par exemple un événement se produira avec une probabilité de 0.081 chez une personne dont la valeur du facteur de risque correspond au 90<sup>ème</sup> percentile de la distribution dans la population des sujets sans événement, et avec une probabilité de 0.024 chez une personne au 10<sup>ème</sup> percentile. Donc l'Odds Ratio d'événement pour ceux qui sont au 90<sup>ème</sup> percentile par rapport à ceux qui sont au 10<sup>ème</sup> percentile de la distribution dans le groupe sans événement sera :  $(0.081/0.919) / (0.024 / 0.976) = 3.58$ . Dans la plupart des études, un facteur de risque avec un tel Odds Ratio serait d'un intérêt considérable.

En dépit de la forte association entre le facteur de risque et la maladie, il n'est pas évident que ce facteur de risque fournisse une base intéressante pour construire une règle de décision au niveau individuel. Considérons un test pronostique basé sur un facteur de risque avec un seuil de « positivité » à  $1.645 \sigma$  au dessus de la moyenne du groupe sans événement. Un tel test aurait un taux de faux positif de 0,05 – ce qui signifie une spécificité de 0,95. Une autre propriété importante d'un test pronostique est la sensibilité – ou la probabilité d'un test positif chez ceux qui auront l'événement. Les méthodes standard basées sur la distribution normale montrent que la sensibilité d'un tel test serait de 0,13 seulement. Ce qui signifie que 13% des personnes qui présenteront l'événement dans les 5 ans seront identifiés par un résultat positif au test étudié.

Les raisons pour cette différence de performance en tant que facteur de risque ou en tant que test pronostique apparaissent dans la figure 5. Si les distributions du facteur de risque diffèrent entre ceux qui présenteront l'événement et ceux qui ne le présenteront pas, alors le facteur de risque est associé avec le pronostic. Si l'échantillon est assez important et si le modèle est bien construit, on s'attend à trouver que le facteur contribue statistiquement significativement au modèle de prédiction du risque. Pour que le facteur de risque soit un test pronostique efficace pour un patient « individuel », les distributions des deux groupes doivent être suffisamment séparées pour permettre la sélection d'un seuil qui pourra discriminer les deux groupes avec une haute sensibilité et spécificité. Dans notre exemple, la valeur moyenne du groupe avec événement devrait être supérieure de  $2,12 \sigma$  à celle du groupe sans événement pour aboutir à une sensibilité de 0,8 et une spécificité de 0,9. Ces valeurs correspondent à un Odds Ratio de 228 pour les sujets au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile par rapport aux sujets au dessous du 10<sup>ème</sup> percentile.

**Figure 5 : Distribution du facteur de risque dans la population**

d'après Ware et al.<sup>27</sup>

Considérons un facteur de risque binaire. Par exemple, le traitement hormonal substitutif (THS) oestrogénique est considéré comme un puissant facteur de risque de cancer de l'endomètre. Un risque relatif d'environ 3 y est associé, c'est-à-dire que dans une étude cas/témoins, l'odds ratio comparant les cas et les témoins sur la variable « a déjà utilisé un THS oestrogénique » est d'environ 3. La présentation d'odds ratio ou de risque relatif comme mesure d'association est classique dans les études d'épidémiologie étiologique mais est également devenue commune dans les études de marqueurs prédictifs, probablement à tort. Les études de Cui et al.<sup>28</sup> dans *Science* et de Rhodes et al.<sup>29</sup> dans *Journal of the National Cancer Institute* en sont des exemples. Pour la maladie cardiovasculaire, nous retrouvons par exemple Ridker et al. sur la CRP<sup>30</sup> ou Zhang et al. sur la myeloperoxydase<sup>31</sup>. Les buts mêmes des études d'épidémiologie analytique, basées de façon incontestable sur les Odds ratio (et les risques relatifs), sont tout à fait différents de ceux des articles cités, où les facteurs de risque sont utilisés pour classer des sujets. On peut donc considérer que les méthodes statistiques doivent également différer.

La validité d'un marqueur binaire pour classer des sujets est étudiée dans une étude cas/témoins en calculant sa proportion de vrais positifs (PVP ou sensibilité) et sa proportion de faux positifs (PFP ou 1-spécificité). Elles sont définies comme suit :  $PVP = P[\text{marqueur positif} \mid \text{événement positif}]$  et  $PFP = P[\text{marqueur positif} \mid \text{événement négatif}]$ . Parce qu'il existe deux types d'erreur, les résultats de l'étude se doivent d'en rendre compte. Un marqueur parfait aura un TVP=1 et un TFP=0. Bien sûr, pour avoir une confiance suffisante dans la prédiction réalisée par le marqueur, les TVP et TFP devront être proches de ces valeurs idéales. Le public attend généralement qu'un marqueur offre une classification raisonnablement valide et une prédiction fiable.

Pour la suite, le terme générique de marqueur, dérivé de la langue anglaise, sera utilisé de manière générique pour désigner un marqueur de risque, un résultat de test ou un score et ne désigne pas uniquement un « biomarqueur » ou marqueur biologique.

Un marqueur peut être utile même si les TVP et TFP s'éloignent de l'idéal. Les critères selon lesquels le marqueur sera jugé utile dépendent en fait entièrement du contexte dans lequel il doit être utilisé. Par exemple, un marqueur destiné à dépister un cancer dans une population saine doit avoir un TFP extrêmement bas en raison des risques et des coûts des procédures impliquées. Etant donnée la prévalence basse du cancer dans cette population, même un bas TFP entrainera un grand nombre d'examen inutiles et coûteux. En utilisant une fonction d'utilité, Baker<sup>32</sup> affirme que le TFP doit être inférieur à 0,02 pour le dépistage du cancer de la prostate et recommande que le TVP soit supérieur à 0,5.

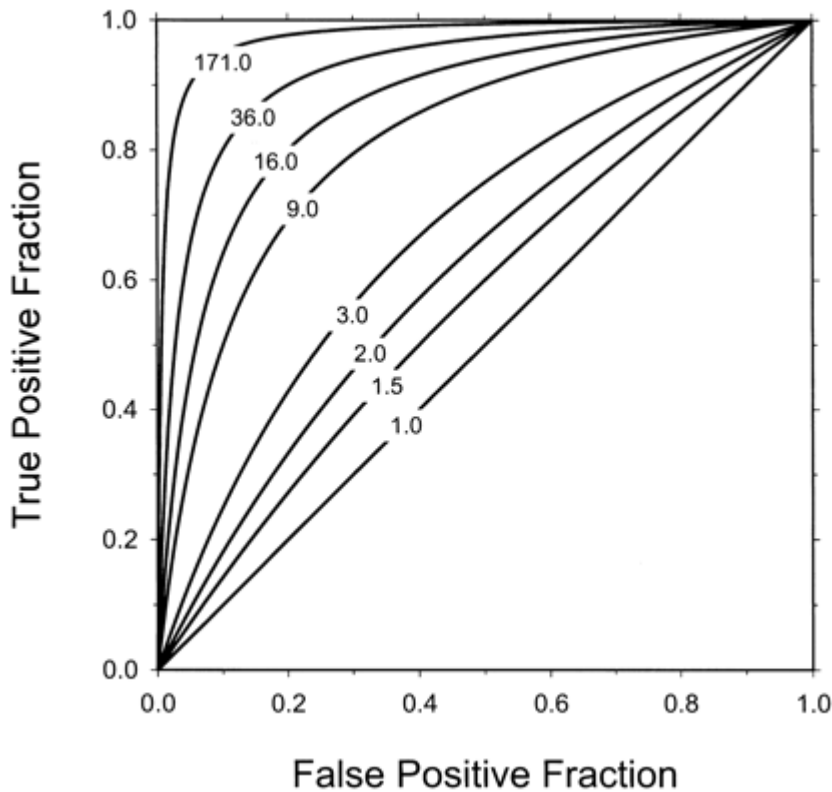
Le raisonnement est différent pour un marqueur pronostique, qui est un marqueur mesuré pour prédire des éléments à venir. Par exemple, van de Vijver et al.<sup>33</sup> ont évalué un profil d'expression génique d'une biopsie de cancer du sein de stade I ou II comme marqueur pronostique de métastase à 5 ans. Un marqueur de pronostic défavorable devrait avoir une haute sensibilité, en particulier si des traitements supplémentaires ne seront proposés qu'aux sujets avec un test positif. Van de Vijver et al. ont estimé que le TVP était de 0,92 pour l'expression génique étudiée. Malheureusement, le TFP était estimé à 0,42. Un facteur clé de la décision sera de savoir s'il est acceptable que 42% des patients à bon pronostic se voient proposé un traitement supplémentaire inutile.

Nous savons que l'Odds Ratio peut s'écrire sous la forme d'une fonction simple de (TVP, TFP)<sup>34,35</sup> :

$$OR = \{TVP / (1 - TVP)\} \times \{(1-TFP)/TFP\}$$

La figure 6 montre cette relation. Il faut remarquer ici aussi qu'un odds ratio de 3 n'est pas compatible avec un marqueur « valide ». Supposons par exemple qu'un marqueur détecte 10% des contrôles comme positifs et que l'odds ratio correspondant soit de 3. Nous voyons dans la figure 6 qu'il identifie seulement environ 25% des cas (événement positif), ce qui signifie que 75% des sujets qui présenteront un événement ne sont pas détectés. Autre exemple : supposons qu'un marqueur avec un odds ratio de 3 détecte 80% des cas. La courbe montre qu'il classera à tort 60% des contrôles. Clairement, ce marqueur n'est pas utile pour une classification ou une prédiction au niveau individuel. La figure montre que même des marqueurs de validité faible sont associés à des odds ratio (ou des risques relatifs) beaucoup plus élevés que ceux jugés respectables dans les études d'épidémiologie analytique. Pour une classification raisonnablement valide (TFP=0,10 et TVP=0,8), l'odds ratio est énorme : 36. Notons cependant que même si un odds ratio aussi élevé que 36 est rapporté, on ne peut pas conclure que le marqueur a une bonne validité puisque de nombreuses possibilités de couples (TFP, TVP) sont compatibles avec lui. Par exemple, le TFP peut être trop élevé : un couple (TFP = 0.50, TVP = 0.973) est également compatible avec un odds ratio de 36.

**Figure 6 : Correspondance entre de taux de vrais positifs (TPF) et le taux de faux positifs (FPF) d'un marqueur binaire et l'Odds ratio. Les valeurs de (TPF, FPF) qui correspondent au même Odds Ratio sont connectées.**



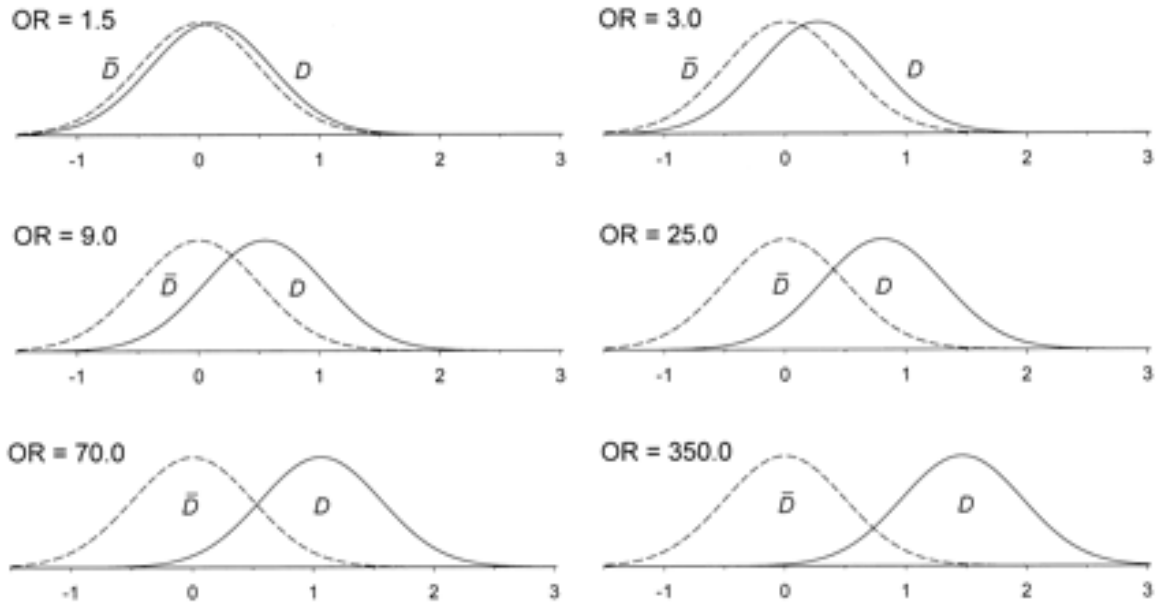
Quand le marqueur, maintenant appelé X, est continu, son association avec la variable de pronostic,  $M=1$  pour les cas et  $M=0$  pour les témoins, est également souvent présentée sous forme d'odds ratio. Considérons le modèle logistique suivant :

$$P(M = 1|X) = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$$

L'odds ratio pour l'augmentation d'une unité de X est  $\exp(\beta)$ . La valeur de l'odds ratio dépend donc de l'unité avec laquelle X est exprimée. Dans la figure 7, nous avons dimensionné X de telle manière qu'une augmentation d'une unité représente la différence entre le 16<sup>ème</sup> et le 84<sup>ème</sup> percentile de X chez les témoins (en d'autres termes : 1 unité =  $2\sigma$ ). La distribution de X chez les témoins est représentée comme centrée. En admettant que, chez les cas, X a une distribution normale avec le même écart type, la figure 7 montre leur écart de distribution avec les témoins pour différentes valeurs de l'odds ratio. Nous voyons à nouveau que des valeurs d'odds ratio considérées comme très élevées en épidémiologie traditionnelle proviennent en fait de marqueurs dont les distributions sont largement superposées, comme cela était également montré à partir de l'exemple de la figure 5.



**Figure 7 : Distribution de probabilité d'un marqueur X chez les cas (courbes continues) et les contrôles (courbes discontinues) correspond au modèle logistique  $\text{logit}P(M = 1|X) = \alpha + \beta X$ . Il a été considéré que X a une moyenne de 0 et un écart type de 0.5 chez les contrôles, de telle façon qu'une unité représente la différence entre le 84<sup>ème</sup> et le 16<sup>ème</sup> percentile chez les contrôles. Le marqueur est distribué normalement avec la même variance chez les cas. L'Odds Ratio pour l'augmentation d'une unité est indiqué.**

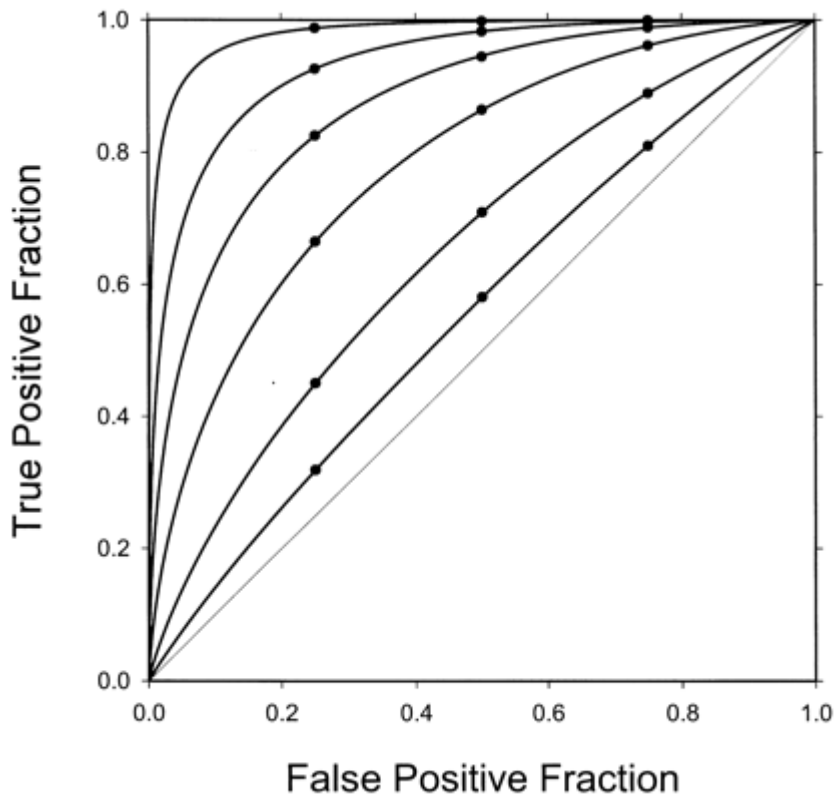


Les courbes ROC correspondant à chacune des paires de distribution du marqueur de la figure 7 sont montrées dans la figure 8. Chaque point sur une courbe représente donc un critère de décision qui est positif si X est supérieur à un seuil  $s$ . Les TVP et TFP associés à ce critère sont un point de la courbe et, en variant  $s$  de  $+\infty$  à  $-\infty$ , les points de coordonnées (TVP, TFP) correspondant à tous les seuils possibles sont représentés.

Même si elles semblent similaires, les figures 6 et 8 ne sont pas identiques. La figure 6 ne concerne qu'un marqueur binaire, avec plusieurs marqueurs différents représentés sur la même courbe si leur odds ratio est le même. Les odds ratio représentés dans la figure 8 correspondent à l'augmentation d'une unité d'un marqueur continu, et les courbes ROC représentent différents critères de décision provenant de l'ensemble des seuils possibles pour un seul marqueur continu.

Nous voyons dans la figure 8 que, quand l'odds ratio associé à l'augmentation d'une unité de X est 3, indépendamment du seuil choisi, les valeurs (TVP, TFP) associées au critère de décision correspondant seraient inadéquates pour une classification au niveau individuel. En fait, à moins que l'odds ratio pour l'augmentation d'une unité ne soit au moins égal à 16, une décision basée sur le marqueur semble très peu valide. Même avec un odds ratio de 16, une décision basée sur le marqueur qui correspondrait à un TFP de 10% à un certain seuil échouerait dans la détection de plus de 40% des cas pour ce seuil. Autre exemple : il détecterait à tort 30% des témoins pour un seuil qui détecterait 80% des cas.

**Figure 8 : Taux de vrais- versus faux-positifs associés avec une catégorisation dichotomique du marqueur continu selon le critère de décision  $X > s$  pour les 6 scénarios montrés dans la figure précédente. Chaque courbe correspond à un scénario. Les points sur la courbe correspondent aux différents choix de seuil  $s \in (-\infty, \infty)$ . Les cercles pleins représentent les points correspondant à l'utilisation de chaque quartile comme seuil.**



Fréquemment, les marqueurs continus sont présentés sous forme de variables catégorielles. Pour chacune des distributions de marqueurs de la figure 7, nous avons catégorisé le marqueur sur la base des quartiles de la distribution chez les témoins. Les odds ratio pour chaque quartile comparé au quartile inférieur sont montrés dans le tableau 1. Les ronds pleins sur les courbes ROC de la figure 8 correspondent aux trois quartiles seuils pour classer les sujets en positifs ou négatifs pour la maladie concernée.

Comme c'était le cas pour les observations des marqueurs binaires et continus, même si la valeur de l'odds ratio pour le quartile le plus élevé, versus le quartile inférieur, est grande, les points correspondant sur les courbes ROC démontrent d'un faible pouvoir classant. Par exemple, quand l'odds ratio pour le quartile supérieur versus inférieur est 4,1, et si nous utilisons le quartile supérieur pour définir un test positif, alors seulement 45% des cas sont correctement classifiés tandis que 25% des témoins sont mal classés.

**Tableau 1 : Odds ratios pour chaque quartile par rapport au premier quartile correspondant aux paires de distributions d'un marqueur continu indiqué à la Figure 8**

Odds ratio pour une unité de $X^{\dagger}$	Quartile			
	1	2	3	4
1.5	Référence	1.2	1.4	1.7
2	Référence	1.4	1.7	2.4
3	Référence	1.6	2.3	4.1
9	Référence	2.6	5.2	17.4
16	Référence	3.2	7.9	38.7
25	Référence	3.8	10.8	73.7

En résumé, il y a deux points à retenir des informations des figures précédentes. Le premier, qui a été développé plus haut, est que les marqueurs pour lesquels les odds ratio sont considérés comme élevés en épidémiologie traditionnelle ne sont pas adaptés pour classer les sujets qui auront ou n'auront pas un événement donné. Des associations extrêmement fortes sont requises pour cela. Le second point est que les odds ratio par eux-mêmes ne caractérisent pas la capacité discriminante d'un marqueur. L'odds ratio est une simple mesure scalaire d'association entre un marqueur et un événement. Il ne caractérise pas la discrimination entre les cas et les témoins qui peut être obtenue par un marqueur puisque de nombreuses paires différentes de TVP et TFP sont compatibles avec une valeur particulière de l'odds ratio. Il ne reflète pas non plus la notion d'utilité<sup>32</sup>. Dans ces conditions, nous étudierons les alternatives pour évaluer de tels marqueurs.

#### 1.1.4. Taux d'erreurs de classification, rapports de vraisemblances pronostiques, POD plots

La caractérisation de la capacité discriminante d'un marqueur binaire a été abordée précédemment. Les TVP et TFP fournissent déjà une certaine description et les valeurs prédictives apportent également une information d'une nature un peu différente :

**Valeur prédictive positive =  $P[M = 1 \mid \text{marqueur positif}]$**

**Valeur prédictive négative =  $P[M = 0 \mid \text{marqueur négatif}]$**

Ces mesures requièrent généralement une méthodologie de cohorte dans laquelle la prévalence dans l'échantillon représente directement ou indirectement la prévalence en population. D'un autre côté; les TVP et TFP sont définis conditionnellement à la survenue de l'événement et peuvent donc être estimées à partir d'une étude cas-témoins dans laquelle l'échantillonnage dépend également du statut par rapport à la maladie. Il est intéressant que la caractérisation de la capacité pronostique contiennent au moins deux paramètres, par exemple les TVP et TFP, puisque les mesures d'associations telles que les odds ratios, risques relatifs ou coefficients de corrélation sont unidimensionnels. Une caractérisation avec (TVP, TFP) autorise que les taux de faux positifs et taux de faux négatifs ne soient pas équivalents et soient présentés séparément<sup>36</sup>. Ceci n'est pas le cas lorsqu'on présente un indice synthétique comme l'indice de Youden, défini par (Sensibilité + Spécificité – 1).

Les rapports de vraisemblances (RV) diagnostiques (likelihood ratios) ont également été étudiés comme mesures susceptibles de caractériser la capacité classante pronostique d'un marqueur binaire<sup>37</sup> mais sont longtemps restés confidentiels dans cette utilisation dans la pratique médicale.

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{spécificité}} = \frac{PVP}{PFP}$$

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilité}}{\text{Spécificité}} = \frac{PFN}{PVN}$$

En utilisant le théorème de Bayes :

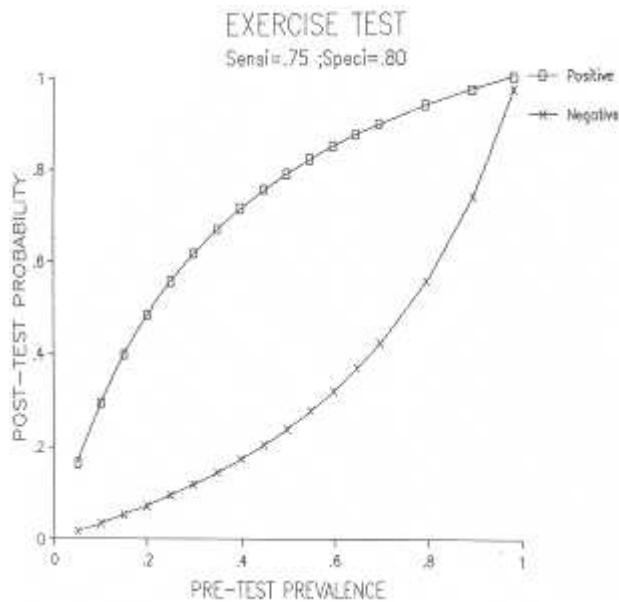
$$P(A | B) = \frac{P(B | A)P(A)}{P(B)}$$

Il est possible d'exprimer la probabilité post-test comme une fonction de la probabilité pré-test et d'un rapport de vraisemblances (RV) :

$$\left[ P_{\text{post-test}} = \frac{\text{Odds}_{\text{post-test}}}{(1 + \text{Odds}_{\text{post-test}})} \right] \text{ avec}$$

$$\text{Odds}_{\text{post-test}} = \text{Odds}_{\text{pre-test}} \times RV \text{ et } \text{Odds}_{\text{pre-test}} = \frac{P_{\text{pre-test}}}{1 - P_{\text{pre-test}}}$$

Ceci a permis de démocratiser l'emploi des rapports de vraisemblances à des fins pronostiques en utilisant une présentation graphique en « Probability of disease plots » (POD plots) où la probabilité pré-test représente la prévalence dans une population de caractéristiques similaires, c'est-à-dire le plus souvent un risque modélisé à l'aide des facteurs les plus directement accessibles pour la prédiction.

**Figure 9 : Exemple de POD PLOT**

### 1.1.5. Courbes ROC

La courbe ROC est la généralisation naturelle des indicateurs (TVP, TFP) pour s'adapter aux situations dans lesquelles le marqueur est continu. Elle décrit l'ensemble des combinaisons possibles de (TVP, TFP) avec un critère de positivité défini par le marqueur. Les distributions et les courbes ROC de deux biomarqueurs du cancer du pancréas sont montrées dans les figures 10 et 11. Il faut noter que la courbe ROC ne dépend pas de la façon dont laquelle le marqueur est codé. Un changement d'unité n'aura aucun impact sur la courbe, contrairement à un modèle de régression logistique dans lequel l'odds ratio ne peut être interprété qu'en fonction de l'unité utilisée. Les courbes ROC fournissent donc une échelle commune naturelle pour comparer différents marqueurs même quand ils sont mesurés dans des unités totalement différentes. Il s'agit là d'une utilisation différente des courbes ROC de celle présentée au chapitre 2.2, qui visait à évaluer le pouvoir discriminatif d'un modèle de risque et où les valeurs étudiées étaient des probabilités prédites.

Figure 10 : Distribution de fréquence de deux marqueurs de cancer du pancréas.

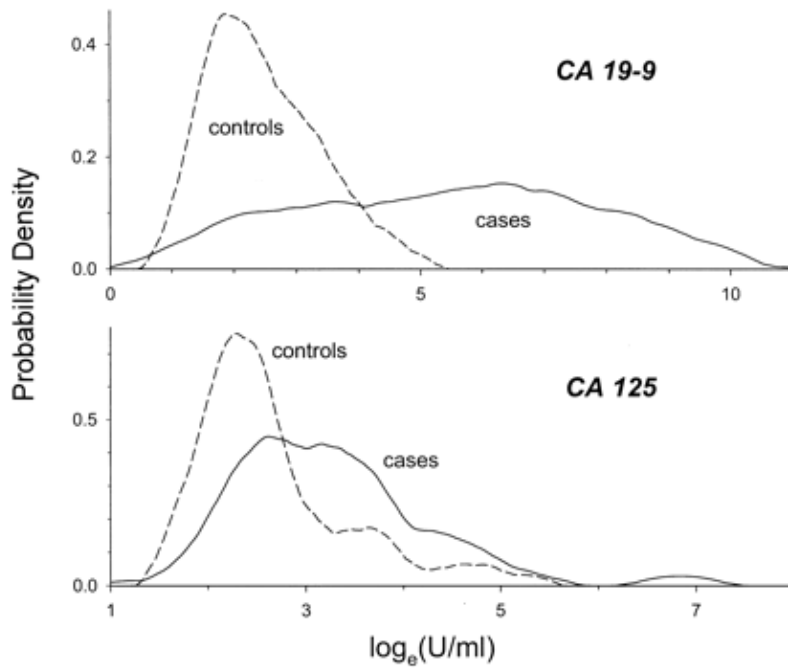
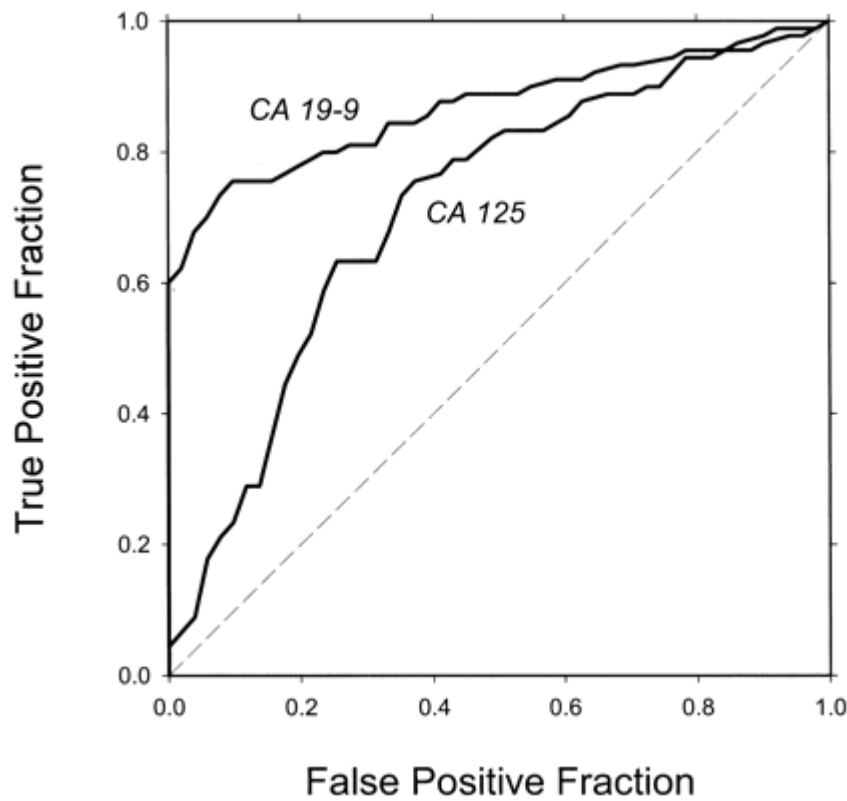


Figure 11 : Courbes ROC des marqueurs représentés à la figure précédente.



### 1.1.6. Valeurs prédictives pour données censurées, critères d'information

Les valeurs prédictives pour données censurées sont l'application de la méthode de Kaplan-Meier pour le calcul de la survie cumulée. Il s'agit d'un calcul des valeurs prédictives positives et négatives à chaque événement ou censure de manière à obtenir des valeurs prédictives cumulatives depuis l'inclusion.

A l'inverse de ces indicateurs non-paramétriques, les critères d'information apportent une information sur la capacité prédictive du modèle basée sur la vraisemblance. Alors que le test du rapport de vraisemblance permet de comparer deux modèles emboîtés différant par un ou plusieurs tests étudiés, les critères d'informations constituent une évaluation de la vraisemblance d'un modèle « pondérée » par le nombre de paramètres. Ces deux approches apportent donc une information complémentaire. Les deux critères d'informations les plus utilisés en médecine sont le critère d'information d'Akaike (AIC) et ses multiples formules corrigées, et le critère d'information Bayésien (BIC).

$AIC = 2(k - \ln(L))$  où  $k$  est le nombre de paramètres et  $L$  la vraisemblance

$BIC = -2 \cdot \ln(L) + k \cdot \ln(n)$  où  $n$  est l'effectif de l'échantillon (formule simplifiée)

### 1.1.7. Facteurs influençant la performance prédictive

Un ensemble de facteurs ou de covariables peut affecter la performance prédictive d'un marqueur de risque. Par exemple, une densité mammaire plus haute rend la lecture de la mammographie moins valide. Des facteurs autres que les facteurs sujet-dépendant interviennent également souvent. Si on peut établir quelles covariables influencent la performance du marqueur, cette information doit être utilisée pour optimiser l'utilisation de ce marqueur. On peut également déterminer des populations dans lesquelles l'utilisation du marqueur étudié est plus ou moins performante.

Continuons à appeler  $X$  le marqueur et  $Z$  les covariables qui peuvent influencer la performance du marqueur de risque. En épidémiologie, une recherche de modification de l'effet est classiquement effectuée par un modèle de régression logistique avec interaction statistique entre une ou plusieurs covariables et le marqueur. On écrit :

$$\text{logit}P[M = 1|X, Z] = \alpha + \beta_1 X + \beta_2 Z + \beta_3 XZ$$

L'estimation de la valeur et de la significativité de  $\beta_3$ , le terme d'interaction, répond à la question de savoir si l'odds ratio associé à  $X$  varie avec  $Z$ . Cependant, comme il est établi que l'odds ratio ne caractérise pas de manière adéquate la performance d'un marqueur, il en découle que cette approche n'indique pas si  $Z$  influence la performance de  $X$ .

Comme exemple, considérons les données du tableau 2 où  $X$  et  $Z$  sont binaires. Le marqueur  $X$  est considéré comme un test de dépistage et on suppose que  $Z$  est le sexe

( $Z=1$  pour les femmes). L'odds ratio associé à  $X$  est identique pour les hommes et pour les femmes.  $Z$  ne modifie donc pas l'effet dans le sens qu'il n'affecte pas l'association entre  $X$  et la maladie  $M$  quand cette association est paramétrée par un odds ratio. Cependant, il semble que, au moins dans une situation de dépistage,  $X$  est une meilleure performance chez les femmes que chez les hommes. Presque tous les cas sont détectés dans les deux circonstances (TVP= 0,97 et TVP=0,94), mais deux fois plus de contrôles seront positives dans la population masculine, où le TFP = 0,06, versus 0,03 dans la population féminine. Pour un dépistage de masse dans une population de sujets sains, il est primordial de conserver le TFP extrêmement bas et ce TFP plus bas chez les femmes en fait un meilleur test dans cette population.

**Tableau 2 : Données montrant qu'une covariable (Z) peut affecter la performance de (X) en tant que marqueur (pour la maladie M) mais n'est pas nécessairement un modificateur de l'effet dans le sens habituel que les Odds Ratio varient avec Z (interaction classique)**

Marker	Covariate			
	Z = 0		Z = 1	
	D = 0	D = 1	D = 0	D = 1
X = 0	846	3	873	6
X = 1	54	97	27	94
(FPF†, TPF†)	(0.06, 0.97)		(0.03, 0.94)	

\* For illustration, data are shown for 1,000 subjects with  $Z = 0$  and for 1,000 subjects with  $Z = 1$ . The common odds ratio is  $(47 \times 97) / 9 = 506.6$  when  $Z = 0$  and  $Z = 1$ .

† FPF, false-positive fraction; TPF, true-positive fraction.

Comment alors évaluer si une covariable influence la performance d'un test de façon quantitative? Quand le marqueur est binaire, on peut simplement déterminer dans quelle mesure les TVP et TFP varient avec  $Z$ . Cette évaluation a déjà été faite de manière informelle pour les données du tableau 3. Des techniques statistiques plus formelles peuvent être appliquées pour tester l'hypothèse nulle :

$$H_0 : \text{TFP}(Z = 1) = \text{TFP}(Z = 0)$$

Ou pour quantifier la différence entre  $\text{TFP}(Z=1)$  et  $\text{TFP}(Z=0)$ . Les TFP et TVP sont des proportions binomiales, et les techniques habituelles du Chi2 de Pearson peuvent être appliquées. Par exemple dans le tableau 3, la comparaison des TFP conduit à un  $p=0,002$  dans un test du Chi2. En écrivant :

$$\text{TFP}(Z) = P(X = 1 | M = 0, Z)$$

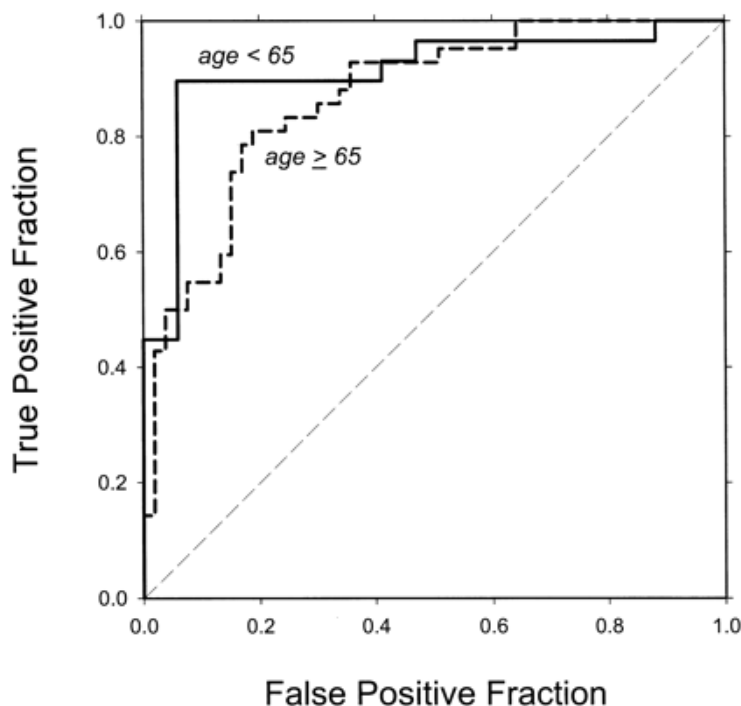


On voit que les techniques de régression logistique peuvent être appliquées aux données des contrôles avec  $X$  comme variable dépendante et la matrice  $Z$  comme variables explicatives pour établir la variation de TFP avec  $Z$ . Les techniques de régression semblent préférables quand  $Z$  a de multiples composantes ou quand  $Z$  est continue. De façon similaire, une régression logistique peut être utilisée pour les données des cas pour établir la variation de TVP avec  $Z$ .

$$TVP(Z) = P(X = 1 | DM = 1, Z)$$

Des illustrations ont été données par Leisenring et al.<sup>38</sup> ou Pepe (<sup>39</sup>, chapitre 3.5). Pour un marqueur continu, il faut déterminer si la courbe ROC de  $X$  varie avec  $Z$ . Si  $Z$  est dichotomique, on peut tracer séparément les courbes ROC de  $X$  selon la valeur de  $Z$ . Des techniques statistiques pour comparer les courbes ROC ont été développées et sont inclus dans la plupart des logiciels comme STATA. Des données pour le PSA inspirées de Etzioni et al.<sup>40</sup> sont données à la figure 12 pour les hommes de plus de 65 ans et pour les hommes de moins de 65 ans. Bien que l'étude ait mesuré le PSA de façon répétée dans le temps, nous utilisons seulement la dernière mesure (avant le diagnostic pour les cas). La statistique classique pour la comparaison des courbes ROC est la différence des aires sous les courbes ROC empiriques. La différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,44$ ). Donc, il n'y a pas de preuve que dans cet échantillon l'âge influence la capacité du PSA à distinguer les cas et les témoins appariés sur l'âge.

**Figure 12 : PSA pour 71 cas de cancer de la prostate et 70 témoins appariés sur l'âge dans l'étude CARET (1985-1996). Les courbes ROC pour les sujets de moins de 65 ans et de plus de 65 ans sont tracées.**



Des techniques similaires peuvent bien sûr être utilisées pour comparer les performances de deux tests différents dans la même population. Les courbes ROC de la figure 11 pour le CA-125 et le CA-19-9 sont statistiquement différentes ( $p < 0.01$ )<sup>41</sup>. Cette valeur de  $p$  est basée sur la différence des aires sous la courbe appliquée à des données appariées<sup>42</sup>. Des méthodes basées sur la comparaison de courbes ROC sur un sous-intervalle pertinent de TFP ont été décrites par Pepe (<sup>39</sup>, p. 110) et peuvent être plus appropriées pour la comparaison de tests de dépistage<sup>36</sup>.

Comme mentionné plus haut, les techniques de régression sont appropriées quand  $Z$  est multidimensionnelle ou continue. La même chose est vraie pour les marqueurs continus mais alors les modèles de régression pour courbes ROC doivent être utilisés. Quelques méthodes de modélisation pour courbes ROC ont été décrites. De nombreuses illustrations sont données par Pepe (39, chapitre 6). Ce domaine de la méthodologie statistique est relativement récent et les méthodes évoluent rapidement.

L'étape suivante constitue une démarche encore plus ambitieuse : il s'agit d'identifier des marqueurs ou des tests qui contribuent significativement à un modèle de prédiction, après prise en compte des facteurs de risque habituellement connus et utilisés. On peut baptiser cette démarche : recherche de l'apport pronostique additionnel d'un test ou examen.

### 1.1.8. Apport pronostique additionnel

Supposons qu'il existe des marqueurs prédictifs établis pour l'événement, qu'on appellera  $X_1$ . En considérant un nouveau marqueur candidat,  $X_2$ , on veut évaluer l'amélioration de la classification apportée par  $X_2$ , au delà de celle effectuée par  $X_1$ <sup>43</sup>. Alternativement, on peut se demander s'il existe en  $X_2$  une information prédictive qui n'est pas contenue dans  $X_1$ , que les anglo-saxons appellent information pronostique additionnelle ou incrémentale. Comme illustration, supposons que le CA-19-9 est un marqueur établi de cancer du pancréas et que nous voulions déterminer la contribution additionnelle du CA-125 à la qualité de la classification. Ici,  $X_1$  est le CA-19-9 et  $X_2$  est le CA-125. Une approche habituelle serait de traiter  $X_1$  et  $X_2$  dans un modèle logistique :

$$\text{logit}P(M = 1|X_1, X_2) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$$

De la même façon, lors de l'utilisation de données censurées dans une étude pronostique,  $X_1$  et  $X_2$  seraient intégrées dans un modèle de survie, par exemple le modèle semi-paramétrique de Cox :

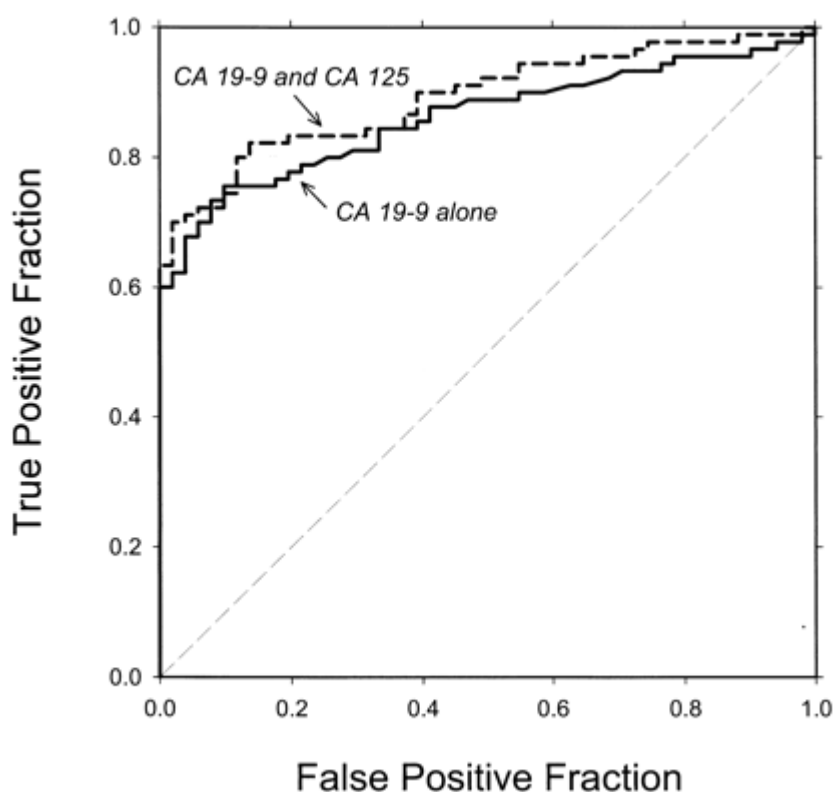
$$\lambda(M=1|X_1, X_2, t) = \lambda_0(t) \exp(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$$

Et d'interpréter dans ces modèles  $\exp(\beta_2)$  comme l'odds ratio mesurant la force de l'association entre  $X_2$  et la maladie  $M$ , après "ajustement" sur  $X_1$ . Cependant, comme cela a été précisé, une mesure d'association n'est pas une caractérisation de la validité de la prédiction. On peut donc considérer que le test de Wald sur le paramètre  $X_2$  ne répondrait pas à la question posée. En utilisant les données de la figure 11, on peut estimer ici que

$\exp(\beta_2) = 2.54$  ( $p = 0.002$ ), une association statistiquement significative entre le CA-125 et le cancer du pancréas après ajustement sur le CA-19-9.

La figure 13 montre les courbes ROC pour la classification de sujets comme ayant ou n'ayant pas un cancer du pancréas en utilisant le CA-19-9 seul ou en utilisant la combinaison des prédicteurs CA-19-9 et CA-125. Si nous considérons que le modèle logistique présente une bonne adéquation aux données, la combinaison linéaire  $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$  est la meilleure façon de combiner les deux marqueurs<sup>44</sup>. Nous voyons que le CA-125 apporte peu à la capacité du CA-19-9 à discriminer les cas et les non-cas. Par exemple, si nous acceptons un TFP de 5%, nous pouvons détecter 68% des cas en utilisant le CA-19-9 seul et 71% en utilisant la combinaison. Le bénéfice de l'ajout d'un nouveau marqueur semble modeste à des fins de classification. Ce qui signifie donc que la contribution indépendante du CA-125 à la classification est négligeable en dépit de son association avec la maladie qui est elle-même indépendante du CA-19-9 (en l'absence d'interaction).

**Figure 13 : Courbes ROC pour la classification diagnostique du cancer u pancréas en utilisant le marqueur CA 19-9 seul et en utilisant la combinaison du marqueur CA 19-9 et CA-125. Le score de combinaison est  $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 = 1.03\log(\text{CA-19-9}) + 0.93\log(\text{CA-125})$ .**

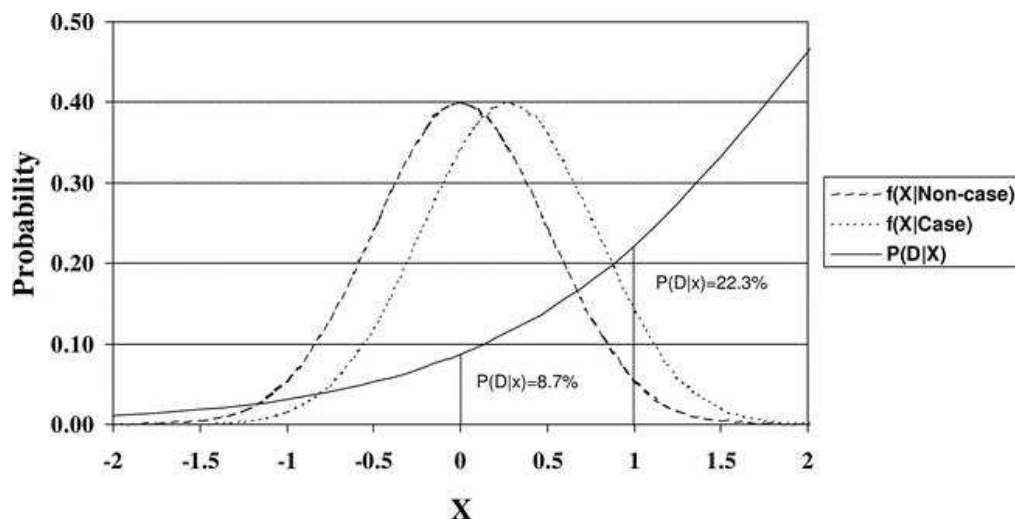


Ce phénomène – que le marqueur présentant une association indépendante considérée comme forte en épidémiologie traditionnelle n'améliore pas significativement la classification – est donc assez commun. Ces résultats sont cohérents avec les observations faites plus haut : des associations extrêmement fortes sont requises pour une amélioration cliniquement significative de la classification.

Une approche de l'étude de l'information additionnelle peut également passer comme nous l'avons vu par la comparaison de courbes ROC dont les points représentent des couples (sensibilité, spécificité) non plus cette fois ci pour différents seuils d'un marqueur, mais pour différentes probabilités prédites par une modélisation.

La détermination de l'intérêt pronostique des variables uniquement basée sur la comparaison des courbes ROC et des statistiques  $c$  des différents modèles a été vivement critiquée par plusieurs auteurs<sup>45</sup>. La statistique  $c$  étant uniquement basée sur les rangs, on lui reproche son manque de sensibilité par rapport aux méthodes basées sur la vraisemblance. Ceci rend délicat l'utilisation des courbes ROC pour le choix des variables à introduire dans un modèle prédictif, risquant de ne pas retenir des facteurs de risque pourtant authentiques. Ceci a été démontré par Cook à partir des données de la Women's health study<sup>46</sup>. Une autre critique est que la seule étude de la statistique  $c$  des modèles s'affranchit des risque absolus, qui revêtent un intérêt pratique particulier puisque directement utilisables par les cliniciens. En effet, même des facteurs de risque présentant un odds ratio conduisant à une augmentation modéré de la discrimination mesurée par l'aire sous la courbe ROC peuvent entrainer une augmentation cliniquement significative du risque. Ces deux raisonnements (quasi-superposition des distributions et augmentation du risque) sont présentés simultanément dans la figure 14 qui est une évolution de la figure 5.

**Figure 14 : Densité de probabilité pour les non-cas [ $f(X|\text{Non-cas})$ ] et pour les cas [ $f(X|\text{cas})$ ] avec une hypothèse de distributions normales pour un prédicteur hypothétique X avec un OR de 3,0 pour 2 SD. Sur la même échelle, probabilité de maladie étant donné la valeur de X [ $P(D|X)$ ], avec une hypothèse de prévalence dans la population de 10%.**



On reproche également aux méthodes fondées sur les courbes ROC seules de ne pas tenir compte de la calibration du modèle. Il est généralement difficile en modélisation d'assurer simultanément une excellente discrimination et une excellente calibration. Diamond a démontré qu'un modèle parfaitement calibré, pour lequel le risque prédit égale le risque observé pour tous les sous-groupes, ne peut atteindre une statistique  $c$  de 1. La valeur théorique maximale de l'aire sous la courbe a été modélisée selon la

distribution du facteur de risque en population par Gail et Pfeiffer<sup>47</sup> et avoisine 0,85 pour les facteurs de risque observés en épidémiologie cardiovasculaire.

Enfin les courbes ROC font abstraction de la capacité à reclasser des sujets. Par exemple l'addition du HDL cholestérol au modèle de prédiction dans plusieurs cohortes ne permet qu'une augmentation modeste de l'aire sous la courbe, de l'ordre de 1 à 2% en débit d'un risque relatif en général de l'ordre de 0,5. Son utilisation dans le modèle permet pourtant des mouvements de risque absolu tels que le taux de reclassification est élevé, c'est-à-dire la proportion de sujets qui passent d'une catégorie clinique de risque à une autre (par exemple de 8% à 14%) avec des conséquences pratiques palpables.

### **1.1.9. Synthèse méthodologique**

Lorsque le but d'un modèle prédictif est la stratification individuelle du risque, l'évaluation de l'apport additionnel des marqueurs doit inclure un faisceau d'indicateurs reposant à la fois sur les rangs et sur la vraisemblance, par exemple :

- Etude de l'adéquation globale du modèle, utilisation de mesures basées sur la fonction de vraisemblance : le critère d'information Bayésien, tests du rapport de vraisemblance
- Etude d'indices généraux de calibration, dont la plus courante est la statistique d'Hosmer-Lemeshow
- Etude d'indices globaux et non-paramétriques de discrimination (courbes ROC appliquées à la modélisation, statistique c, valeurs prédictives appliquées aux données pronostiques)
- Etude de la proportion de sujets reclassifiés grâce au marqueur

## 1.2. Problème Général : Définition du risque cardiovasculaire en prévention primaire et place des examens complémentaires

### 1.2.1. Risque cardiovasculaire, risque absolu

Le risque cardio-vasculaire (RCV) est un risque composite, puisqu'il concerne différentes localisations d'organe. La structure de ce risque, c'est-à-dire la répartition du risque coronarien et vasculaire cérébral, évolue avec l'âge. Ainsi, pour un homme de 60 ans, le risque coronarien à 10 ans est plus élevé que son risque vasculaire cérébral mais, à partir de 80 ans, ces deux risques sont du même ordre.

Le risque absolu ou risque global est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire sur une période de temps donnée. On entend par « global » le caractère multifactoriel du risque, c'est-à-dire le risque déterminé par l'effet simultané de plusieurs facteurs de risque. Le terme « global » ne préjuge pas du nombre de facteurs de risque pris en compte. Le RCV global peut être estimé par 2 méthodes différentes :

- une sommation de plusieurs facteurs de risque, chacun étant considéré comme binaire, (présent ou absent) et ayant un poids identique. Plus la somme est élevée, plus le RCV global est considéré comme important
- une modélisation qui intègre l'ensemble des facteurs de risque et prend en compte la valeur respective de chacun de ces facteurs de risque. Le calcul du RCV global utilisera soit l'équation originale d'un modèle de risque soit un score qui en est dérivé.

### 1.2.2. Modélisation du risque cardiovasculaire à partir des facteurs de risque majeurs

Les véritables débuts de l'évaluation du risque en prévention primaire ont été marqués par l'étude de Framingham<sup>48</sup>. Les différents outils utilisés dans l'étude de Framingham pour déterminer une équation de risque ont été intriqués avec les progrès des biostatistiques puisque les auteurs ont successivement utilisé des méthodes algébriques simples puis une analyse discriminante, puis une analyse par régression logistique<sup>49</sup>, puis une analyse selon les modèles de Walker et Duncan, puis une analyse selon le modèle de Cox<sup>50</sup> et enfin une analyse selon les modèles de survie paramétriques et non proportionnels<sup>51</sup>. Au total, 23 modèles sont issus de l'étude de Framingham : Anderson (13 modèles)<sup>52</sup>, D'Agostino (5 modèles)<sup>53,54</sup>, Wolf<sup>55</sup>, Murabito (1 modèle)<sup>56</sup>, Wilson (2 modèles)<sup>57</sup> et Brand (2 modèles)<sup>58</sup>. La première analyse formelle du risque cardiovasculaire global apparaît en 1976. L'équation de régression logistique utilise de manière simultanée l'âge, la cholestérolémie, la pression artérielle systolique, le tabagisme, l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, l'intolérance au glucose et une interaction entre l'âge et le cholestérol pour prédire le risque d'événement cardiovasculaire à 8 ans. De nombreux raffinements sont apparus depuis mais il existe toujours de nombreuses controverses sur la validité temporelle et géographique du risque<sup>59</sup> qui donnent lieu à des réticences fondées à transposer la formule de risque de Framingham à la population française du fait d'une surestimation du risque dans les pays

européens. Les résultats concordants d'études réalisées dans des populations françaises, et européennes<sup>60-62</sup> suggèrent que la division du chiffre de RCV global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 1,5 et 2 suffit à cette recalibration. En particulier, l'étude de Laurier montre que le modèle de Framingham surestime le risque de maladies cardiovasculaire dans la population française de manière proportionnelle au niveau de risque. Cette surestimation nécessite de faire un ajustement du modèle<sup>62</sup>.

La première formule de risque européenne est la formule issue de PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)<sup>63,64</sup>. Par rapport à Framingham, elle s'est enrichi des antécédents familiaux d'IDM et des triglycérides.

Plus récemment, un consortium européen (constitué des groupes responsables de différentes études de cohorte réalisées en Europe) a élaboré un modèle, publié en 2003 à partir du projet SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), qui correspond à l'élaboration de 2 équations adaptées aux différents contextes épidémiologiques européens (Nord et Sud)<sup>65</sup> en utilisant des modèles de survie paramétriques. Ce modèle, conçu à partir des données collectées auprès de plus de 200 000 européens de 11 nations indique le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans chez les individus âgés de 40 à 65 ans. Il prend en compte le cholestérol total, le tabagisme, l'âge, le sexe et la pression artérielle systolique. Sa performance n'a pas été évaluée dans une population française représentative. Il ne permet de prédire que des événements fatals : décès par maladie coronarienne ou par maladie cardio-vasculaire non coronarienne. Cela représente au plan épidémiologique la garantie d'une meilleure qualité de mesure de l'événement, mais le risque de mortalité peut être moins pertinent pour le clinicien par rapport à un événement de morbidité. Le modèle SCORE utilise, comme horizon, l'âge supposé auquel pourrait survenir l'événement cardio-vasculaire prédit, c'est-à-dire que le risque est prédit à un âge donné  $x + d$  chez une personne ayant un âge de  $x$  ans. Cette méthode a l'avantage de permettre une prédiction du risque à tout horizon d'âge, au-delà de la durée de suivi de l'étude originale. Pour les sujets les plus vieux, le risque peut être estimé jusqu'en fin de vie, et correspond à une estimation « vie entière ». Compte tenu du large éventail d'âges (19-80 ans) des différentes cohortes incluses dans l'étude du projet SCORE, l'horizon d'estimation du risque est d'une durée maximale de 60 ans. Plusieurs méthodes ont été décrites pour l'estimation d'un risque « vie entière », à partir de données de cohortes ou de données transversales<sup>2,66,67</sup>. La validité de la méthode utilisée dans le modèle de risque issu de l'étude SCORE n'a pas été discutée dans la publication de Conroy et al.<sup>65</sup>, au regard de ces dernières. Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que cette méthode est valide.

Un autre intérêt est d'avoir été calibré pour l'Europe et de moduler le risque en fonction de la zone géographique. Ainsi, la transportabilité du modèle SCORE en population française été évaluée sur la base des données de l'enquête prospective parisienne (EPP), et semble non représentative de la population générale. Ce modèle est considéré comme insuffisamment validé pour une utilisation en population française<sup>65,68</sup>.

Ces dernières années, certaines recommandations de bonnes pratiques cliniques ont progressivement intégré la notion d'approche globale du risque d'après l'équation de Framingham ou de PROCAM selon les sociétés<sup>69</sup>. Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en matière de prévention primaire<sup>70</sup> reposent quasi-entièrement sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global comme guide à la stratégie préventive, en utilisant le système « SCORE ». L'analyse descriptive des modèles de risque faite par l'ANAES en 2004<sup>68</sup> met en évidence une hétérogénéité de ces derniers, en termes de population étudiée, de définition de l'événement prédit, de méthodes de

mesure des variables prédictives. Dréau<sup>71</sup> a montré que cette hétérogénéité avait un impact sur l'estimation du RCV global chez les patients à risque modéré, qui constituent la majeure partie des sujets à risque cardio-vasculaire. A l'heure actuelle, les recommandations de bonne pratique clinique de l'AFSSAPS utilisent dans leur majorité le nombre de facteurs de risque.

Quoiqu'il en soit, la difficulté est de transposer à un individu cette notion populationnelle. En effet le risque, souvent représenté par l'incidence, renvoie toujours à la population à partir de laquelle il a été calculé, exposée ou non à des facteurs de risque précis pendant une période de temps donné.

### **1.2.3. Epreuve d'Effort et risque cardiovasculaire**

Même si l'épreuve d'effort (EE) est, après l'examen clinique, l'examen le plus pratiqué en prévention primaire, et semble donc être le test-candidat de choix au dépistage de la coronaropathie, la pratique de cet examen en dépistage de masse n'a été recommandée par aucune société savante. En effet si ce test est validé de manière très robuste dans le diagnostic de la maladie coronaire, il n'en est pas de même dans le dépistage, pour lequel nous disposons d'informations éparses et parfois contradictoires. L'EE, comme tous les autres tests, n'a pas réussi jusqu'à présent à répondre aux questions principales présentées dans la figure 15.

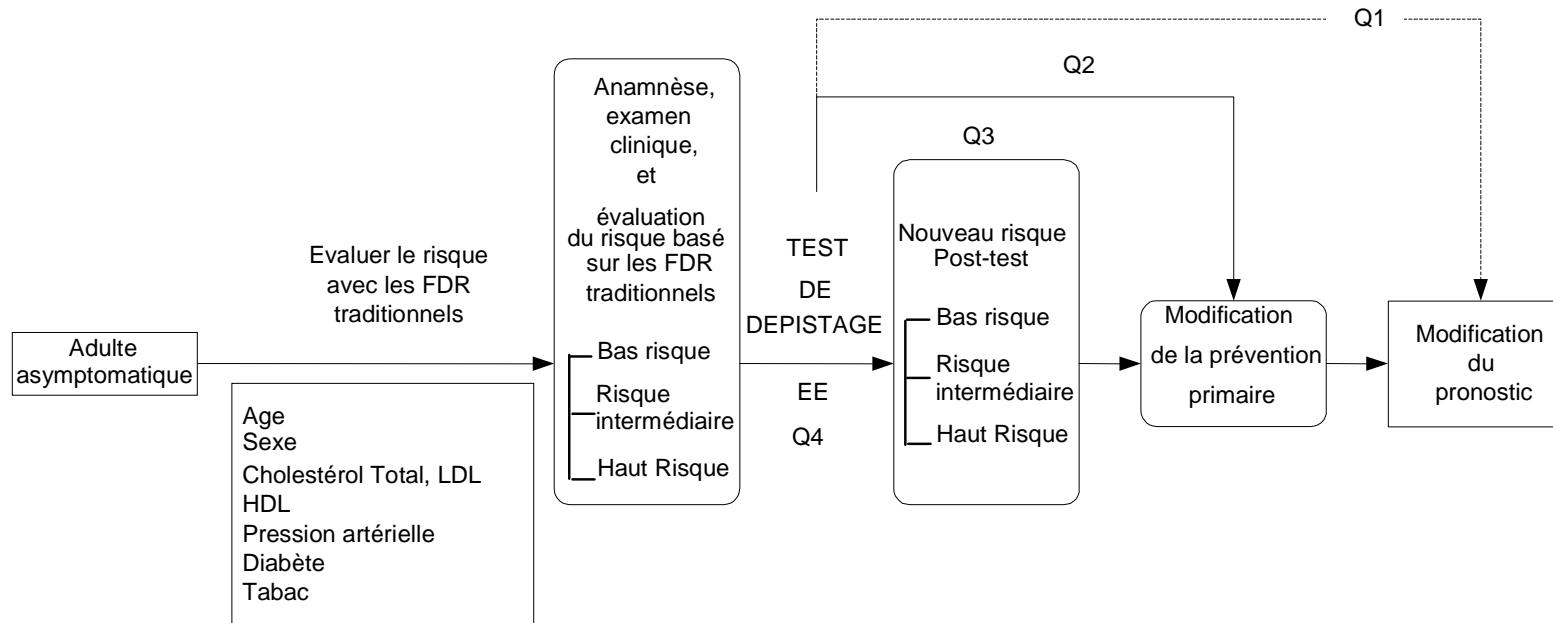
#### ***L'Epreuve d'Effort pour améliorer la prévention primaire et le pronostic***

La question 1 est fondamentale et concerne la capacité de l'EE à conduire in fine à une amélioration du pronostic pour le patient. Dans ce domaine, il n'existe aucun travail dans le champ de la maladie coronaire, quel que soit le test candidat. Dans une analyse de sous groupe de l'étude MRFIT, les patients avec une EE anormale avaient un risque plus bas de mortalité coronaire lorsqu'ils appartenaient au groupe d'intervention sur les facteurs de risque que lorsqu'ils appartenaient au groupe contrôle<sup>72</sup>. Mais ceci ne répond pas exactement à la question du lien direct entre EE et pronostic.

La question 2 concerne la capacité de l'EE à conduire à une amélioration de la stratégie de prévention primaire, au travers soit de la motivation du patient à adopter des mesures de prévention, soit de l'incitation du médecin à opter pour une stratégie préventive agressive. Dans ce domaine, il existe des études randomisées concernant l'utilisation du score coronaire calcique<sup>66,73</sup>, mais aucune à notre connaissance n'a étudié l'EE. En effet, ce type d'étude exige qu'un des 2 bras ne soit pas informé du résultat de l'examen, ce qui paraît plus facile à faire d'un point de vue éthique avec un examen en cours de validation comme le scanner coronaire qu'avec un examen ancien et bien connu des patients comme l'EE.



**Figure 15 : Les Quatre questions fondamentales soulevées par les examens complémentaires dans le dépistage de la coronaropathie**



Q1: Le dépistage par l'Epreuve d'effort entraine-t-il une amélioration du pronostic ?

Q2: Le dépistage par l'Epreuve d'effort entraine-t-il une amélioration de la prise en charge de prévention primaire, médicamenteuse ou non?

Q3: Le résultat de l'Epreuve d'effort apporte-t-il une information pronostique additionnelle par rapport aux facteurs de risque classiques ?

Q4 : Le résultat de l'Epreuve d'effort detecte-t-il la présence d'une maladie asymptomatique ?

Q= QUESTION ; \* FDR = Facteurs de risque ; EE= Epreuve d'effort

Citons tout de même dans ce domaine une étude pilote de Bruce et col.<sup>74</sup> qui a cherché à déterminer si l'EE pouvait être un moyen de motiver les sujets à risque à adopter les mesures de prévention adaptées. Un questionnaire a été envoyé à 2892 hommes d'âge moyen qui avaient passé une EE. Les sujets qui avaient une EE positive étaient significativement plus motivés pour entreprendre des mesures de prévention. Il ne s'agissait pas là d'une étude d'intervention contrôlée, qui consisterait à ne pas donner les résultats de l'EE à un groupe de sujets tirés au sort.

### ***Considérations diagnostiques : l'Épreuve d'Effort pour détecter la lésion***

La validité de l'EE dans le but de détecter la lésion chez le sujet asymptomatique (ce qui est normalement le rôle princeps d'un test de dépistage) n'a jamais été définie, et ne le sera probablement jamais, ce pour plusieurs raisons :

D'abord, l'impossibilité d'obtenir directement la validité intrinsèque réelle de l'épreuve d'effort. En effet, comme nous l'avons vu, la validation d'un test de diagnostic ou de dépistage nécessite un « Gold Standard ». Or cet examen n'existe pas en dépistage car les sujets asymptomatiques ne peuvent pas subir un examen coronarographique systématique, indépendamment des résultats de l'EE. Notons au passage que la coronarographie n'est pas un Gold Standard parfait puisque nous savons que des faux négatifs existent, sous la forme de lésions excentrées non détectées. Une autre alternative pour connaître la capacité de l'épreuve d'effort à détecter les sujets malades est d'étudier directement sur un échantillon la valeur prédictive positive (VPP) du test. Elle a été évaluée selon les études entre 25%<sup>75</sup> et 72%<sup>76</sup>. Cependant, il est utile pour obtenir une sensibilité correcte de prendre en compte non seulement les modifications du segment ST mais également d'autres variables d'exercice<sup>77</sup>, ce qui compromet fortement la spécificité. De plus, ces chiffres sont considérablement influencés par le biais de vérification.

Ensuite, du fait du biais de vérification ou « work-up bias », qui survient quand la vérification du statut de « malade » ou « non malade » n'est pas effectuée indifféremment chez tous les sujets qui ont été dépistés et quand la probabilité de cette vérification dépend des résultats du dépistage et/ou d'autres variables cliniques. Quand la vérification de la présence de la maladie est plus souvent faite chez les sujets positifs au dépistage (en pratique : la coronarographie plus souvent faite aux sujets ayant une EE positive), un biais apparaît qui peut considérablement augmenter la sensibilité apparente du test et diminuer sa spécificité. Une illustration concernant l'épreuve d'effort en est donnée dans la Figure 16. Cet exemple concerne l'épreuve d'effort *diagnostique* et la démonstration est donc facile puisqu'il est possible d'obtenir un échantillon de comparaison dans lequel tous les sujets ont une coronarographie. Il s'agit d'une illustration de ce biais qu'on retrouve, avec une force encore plus grande, dans l'EE de dépistage. Ce biais a donné lieu à des travaux concernant le diagnostic de la coronaropathie<sup>78,79</sup> mais jamais à notre connaissance concernant son dépistage. Certains auteurs ont proposé des méthodes de correction a posteriori du biais de vérification, qui n'ont pas encore été appliquées à la cardiologie, et que nous ne détaillerons pas ici<sup>80</sup>. Citons à titre d'exemple l'étude de Davies et col.<sup>81</sup> qui ont examiné un échantillon de 162 hommes asymptomatiques qui présentaient une EE positive, parmi une cohorte de 5000 hommes d'âge moyen. Parmi ces 162 sujets, 92 ont accepté de poursuivre les investigations, et 67 avaient des lésions coronaires significatives à la coronarographie,

dont 26 des lésions tritronculaires ou du tronc commun gauche. Au total, 33 ont été revascularisés et 34 ont reçu un traitement médical seul. Il n'y avait aucune donnée sur les 70 patients qui n'ont pas eu de coronarographie.

**Figure 16 : Un exemple de la modification de la sensibilité et de la spécificité et de la correction du biais de vérification, basé sur l'épreuve d'effort diagnostique et la confirmation par la coronarographie.**

	Maladie présente	Maladie absente		Maladie présente	Maladie absente	
Test positif	a 92	b 27	Correction du Biais de vérification	Test positif	a 92	b 27
Test négatif	c 6	d 72		Test négatif	46+ <b>69</b>	72+ <b>108</b>
Sensibilité = $92/(92+46)=67\%$			Sensibilité = $92/(92+115)=44\%$			
Spécificité = $72/(72+27)=73\%$			Spécificité = $180/(180+27)=87\%$			
<p>Le biais de vérification est évident sur le tableau à 4 cases de gauche. Très peu de patients avec une EE négative auront une coronarographie. Les faux négatifs sont donc sous-représentés et la sensibilité dans cet échantillon biaisé est donc surestimée. Dans le tableau de droite, tous les patients ont la coronarographie, aboutissant à des paramètres de validité non biaisés. Le coefficient permettant la correction du biais de vérification dans cet exercice a été calculé d'après les données de l'étude de Froelicher<sup>79</sup>, dans laquelle tous les sujets positifs à l'EE ont accepté d'avoir une coronarographie, et de l'étude de Gianrossi<sup>82</sup></p>						

Par ailleurs, nous savons que beaucoup d'événements coronaires aigus surviennent sur des plaques minimes et qui seraient jugées non-serrées à la coronarographie. D'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve rigoureuse que le traitement transluminal de lésions silencieuses améliore le pronostic du patient en termes de mortalité et d'incidence des événements cardiovasculaires majeurs. Pour ces raisons, la coronaropathie est un cas particulier où le dépistage prend un sens quelque peu différent. En effet, le véritable but de l'épreuve d'effort de dépistage n'est pas le diagnostic précoce d'une maladie silencieuse mais bien la participation à la prédiction des événements dans le but de mieux cibler, adapter et éventuellement intensifier les mesures de prévention (suivi médical, non médical, traitements médicamenteux). Ceci peut paraître inutile si l'on part du principe qu'une réduction optimale des facteurs de risque doit être appliquée à tous les patients<sup>5</sup>. Mais nous savons aussi que la mise en évidence d'un examen anormal ou d'une augmentation du risque est à même de motiver les patients et les médecins à une meilleure compliance à la prise en charge des facteurs de risque<sup>74</sup>.

### ***Considérations pronostiques : l'Épreuve d'Effort pour prédire le risque***

Nous étudierons ici ce que peut apporter l'EE à la prédiction de l'événement, c'est à dire à la modélisation du risque.

#### Modifications ischémiques du segment ST

Plusieurs études sur l'EE ont montré qu'une EE positive sur le plan électrique chez le sujet asymptomatique est associée à un risque augmenté d'événement coronaire<sup>83-86</sup>. Dans ces études, la prévalence des EE anormales, généralement définies comme un sous-décalage de ST supérieur ou égal à 1mm, était de 5 à 25%. De manière générale, le risque relatif d'événement cardiovasculaire est élevé chez les patients ayant une EE positive, bien que le risque absolu d'événement cardiaque dans une population asymptomatique demeure très faible, de l'ordre de 1% à 2% par an<sup>86</sup>, même si les modifications du segment ST sont associées à des facteurs de risque majeurs. Par ailleurs, une EE positive est plus prédictive du développement ultérieur d'angor stable que d'un événement majeur (syndrome coronaire aigu ou décès). Même en prenant en compte tous les types d'événements (y compris l'angor), une minorité de patients avec une EE positive auront un événement cardiovasculaire. Bien sur, les patients dépistés qui ne présenteront pas d'événement souffriront du phénomène de labeling que nous avons déjà abordé. Si l'on va plus loin, la plupart des patients qui présenteront un événement majeur ont une EE négative, car la sensibilité pour prédire les décès cardiovasculaires est basse.

Du fait du rôle de ces faux négatifs, et pour augmenter la rentabilité de cet examen, plusieurs travaux ont recommandé d'utiliser des critères complémentaires au sous-décalage de ST supérieur à 1 mm de pente horizontale ou descendante. La prise en compte de ces autres critères en analyse multivariée a montré que l'EE était capable de prédire les événements majeurs avec des risques relatifs de l'ordre de 4 ou 5<sup>86-88</sup>. Les critères en question comprenaient d'autres aspects de la modification de ST, d'autres paramètres d'exercice, les facteurs de risque, et le résultat des examens d'imagerie d'effort.

Les travaux les plus récents ont remplacé ou élargi le critère habituel de positivité (sous-décalage de ST horizontal ou descendant supérieur ou égal à 0,1mV, 0,08 sec après de point J) par le « ST intégral »<sup>86,87</sup> ou le « ST/HR slope ». Ce dernier (qui consiste en un ajustement du sous-décalage à la fréquence cardiaque) était prédictif des événements dans l'étude de Framingham malgré le fait que l'analyse classique du segment ST ne l'était pas<sup>88</sup>. Par ailleurs, l'utilisation de sous-décalages minimales comme critère de positivité diminue la spécificité du test car ces sous-décalages peuvent être dus à d'autres causes que l'ischémie myocardique, comme l'hyperventilation, les anomalies hydroélectrolytiques, l'anémie, l'hypertrophie ventriculaire gauche ou l'hyperactivité sympathique<sup>89</sup>.

Signalons que dans le cadre du diagnostic de la coronaropathie (et non plus du dépistage) où on dispose de plus de recul et de travaux de grande qualité, Froelicher et col.<sup>79</sup> n'ont retrouvé aucune valeur prédictive supplémentaire des critères complexes par rapport à l'analyse simple du segment ST. L'étude de Rywik et col.<sup>90</sup> a confirmé chez le sujet asymptomatique que le sous-décalage horizontal ou descendant supérieur à 1mm du segment ST était l'anomalie la plus prédictive d'événements (IDM, angor ou décès coronaire).

### Capacité à l'effort.

La capacité à l'effort constitue un reflet du niveau global d'activité physique de l'individu. Depuis la publication de Morris et al. sur les conducteurs de bus dans le Lancet en 1953, l'effet bénéfique de l'activité physique dans la prévention de la maladie cardiovasculaire a été bien documenté. De nombreuses études ont rapporté un effet protecteur de l'activité physique sur le risque de mortalité toutes causes, de maladie cardiovasculaire et de diabète en population générale. Une activité physique modérée ou intense correspond respectivement à une augmentation d'espérance de vie à 50 ans de 1.1 ans et 3.2 ans<sup>91</sup>. L'effet bénéfique est observé pour des niveaux modérés d'activité physique de loisir, indiquant qu'il n'est pas nécessaire de pratiquer une activité sportive intense pour avoir un bénéfice cardiovasculaire<sup>92</sup>. Dans ces études, le niveau d'activité physique était évalué par l'interrogatoire d'une façon précise avec une reconstitution quantitative de la dépense énergétique. Ces méthodes de recherche sont difficilement applicables à une consultation médicale et il n'existe pas d'évaluation simple du niveau d'activité physique validée à des fins pronostiques.

En pratique cardiologique, la majorité des paramètres fournissant une information sur la capacité à l'effort sont fournis par l'épreuve d'effort. Les principales études disponibles sont résumées au tableau 3. La mesure de la VO<sub>2</sub>max n'étant pas couramment indiquée en routine lors de l'exploration d'un sujet sain qui n'est pas sportif de haut niveau, différents paramètres d'effort ont été étudiés, allant du plus simple au plus élaboré :

- Un des plus grossiers, mais aussi des plus simples, est l'exploitation des signes fonctionnels à l'effort. Dans une étude finlandaise ayant suivi 2014 sujets sains pendant 25 ans, le seul fait de devoir interrompre l'épreuve d'effort en raison d'une dyspnée correspondait à une augmentation du risque de décès et du risque coronaire d'environ 70%, par rapport aux sujets ayant arrêté pour fatigue musculaire, épuisement général ou FMT atteinte<sup>93</sup>.
- Une mesure plus évoluée de la capacité fonctionnelle passe par la quantification de la dépense énergétique en équivalents métaboliques (METs). Un MET représente une consommation en oxygène d'environ 3,5 ml/Kg/min. Plusieurs études de cohorte ont confirmé que la charge d'effort évaluée en METs était associée à la survenue d'événements cardiovasculaires. La quantité de METs fournis par le patient au cours de son épreuve d'effort est en règle générale affichée automatiquement par les logiciels d'épreuve d'effort. Plusieurs abaques sont disponibles pour apprécier la normalité de la charge en fonction de l'âge et du sexe<sup>94</sup>. Un résultat en METs inférieur au 25<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe témoigne d'une capacité fonctionnelle altérée (ces chiffres sont en général voisins de 10 METs pour les hommes et 8 pour les femmes). Bien entendu, ces seuils ne sont pas valables pour les sujets ayant pris un traitement bêta-bloqueur dans les 48 heures. Cette mesure offre l'avantage d'être reproductible et donc de permettre au sujet de suivre le niveau son re-entraînement sur plusieurs épreuves d'effort. Inversement, son inconvénient principal en pratique est d'exiger un contrôle de la durée mais aussi de l'intensité de l'effort tout au long de l'épreuve, ce qui n'est possible en routine qu'au cours d'une épreuve d'effort sur tapis roulant.
- L'incapacité à atteindre 80 ou 85% (selon les auteurs) de la fréquence cardiaque maximale théorique, qui était la définition traditionnelle de l'incompétence chronotrope, est également prédictive de mortalité totale et de maladie coronaire incidente, comme cela a été retrouvé chez les hommes de la Framingham Offspring

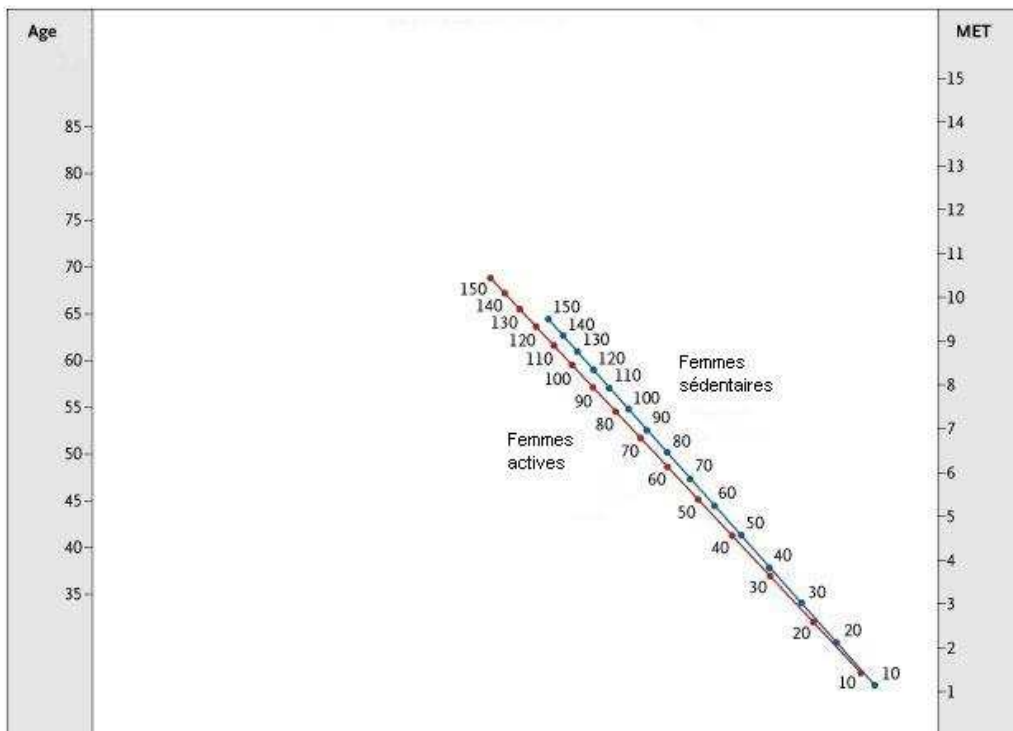
study<sup>95</sup>. Il en va de même pour la durée de l'exercice mesurée en minutes dans un protocole de Balke modifié, avec un risque relatif de maladie coronaire de 0.87 par minute d'exercice dans la Baltimore Longitudinal Study<sup>90</sup>.

- Au-delà de la capacité fonctionnelle, de nombreux travaux se sont concentrés sur l'évaluation de la fonction chronotrope et de la balance sympathique à l'effort. Différents marqueurs témoignant d'un déséquilibre du système nerveux autonome au profit du sympathique sont associés au risque cardiovasculaire. Tout d'abord, une récupération sub-optimale de la fréquence cardiaque semble associée au risque coronaire. Cette réponse vagale insuffisante était définie par une baisse de fréquence cardiaque de moins de 42 bpm deux minutes après l'arrêt de l'effort dans la Framingham Offspring Study et la Lipid Research Clinic, avec un risque relatif d'événement coronaire entre 1,2 et 1,9. D'autres travaux ont proposé un seuil de diminution de 12 bpm après la première minute d'arrêt<sup>96</sup>. L'Enquête Prospective Parisienne<sup>97</sup> isolait quant à elle un groupe de patients avec une baisse de fréquence cardiaque inférieure à 25 bpm une minute après l'arrêt, avec un risque relatif de mort subite de 2,1. Signalons que les sujets qui n'ont pas atteint 80% de la FMT étaient exclus. Cette étude insistait également sur le défaut d'augmentation adéquate de la fréquence cardiaque lors d'une épreuve d'effort maximale, avec un risque relatif de mort subite de 4 pour les sujets ne pouvant afficher une augmentation de plus de 89 bpm. La combinaison de la fréquence cardiaque de repos, de la réponse à l'effort et de la baisse de la fréquence cardiaque en récupération a donné naissance au concept de « profil de fréquence cardiaque » à l'effort.

De façon générale, tous les résultats donnés ci-dessus ont pris en compte les facteurs de risque traditionnels de la maladie coronaire et les risques relatifs sont ajustés sur ces facteurs de risque. Cependant, la question de connaître l'apport de ces marqueurs de capacité physique à l'effort au-delà de l'évaluation des facteurs de risque classiques et de l'interprétation des modifications du segment ST reste fondamentale et plusieurs études y ont été consacrées. Dans la cohorte norvégienne d'Erikssen et col<sup>98</sup>, l'intégration de 4 paramètres d'effort (charge cumulée, fréquence cardiaque maximale, pression systolique à 100W et analyse du ST) à un modèle comprenant les facteurs de risque classiques permet d'améliorer la prédiction du risque coronaire. Dans la cohorte américaine de Lauer<sup>99</sup>, une épreuve d'effort anormale était définie par un sous-décalage de ST, une capacité fonctionnelle en METs anormale (< 25<sup>ème</sup> percentile) ou une récupération anormale (diminution de la FC < 12 bpm à 1 minute ou extrasystoles ventriculaires fréquentes). En utilisant cette définition, une épreuve d'effort anormale apportait une information supplémentaire par rapport aux facteurs de risque, en particulier chez les patients avec le risque SCORE le plus élevé (atteignant un risque de mortalité de 1% par an). Dans une analyse récente de la Lipid Research Clinic<sup>100</sup>, le profil d'effort à plus haut risque de mortalité cardiovasculaire était constitué par une mauvaise récupération (< 55 bpm en 2 minutes) associée à une mauvaise capacité fonctionnelle (7,5 METs pour les hommes et 10,7 METs pour les femmes). La valeur de la combinaison de la récupération et de la capacité fonctionnelle était statistiquement significative quel que soit le niveau de risque de Framingham mais, ici aussi, l'information pronostique était supérieure chez les hommes ayant un risque de base élevé (risque de Framingham à 10 ans > 10%). Il faut noter que la plupart de ces travaux n'ont pas réalisé d'ajustement sur le niveau global d'exercice physique tel qu'il peut être recueilli par l'interrogatoire. D'autre part, il doit être démontré que ces marqueurs de risque, au-delà de leur association significative avec le risque coronaire, permettent un meilleur classement des sujets que ne le permet l'évaluation des facteurs de risque classique seule<sup>27</sup>.

La majorité des travaux cités n'ont pas inclus de femme ou n'ont pas analysé la valeur prédictive de la capacité à l'effort dans ce groupe. Deux études ont cependant apporté une contribution importante. Dans une analyse de sous-groupe de la Lipid Research Clinic Prevalence Study, Mora<sup>101</sup> et col. retrouvaient que, contrairement aux échantillons masculins, les modifications du segment ST n'étaient pas prédictives d'événement cardiovasculaire chez la femme. En revanche, une mauvaise récupération associée à une capacité fonctionnelle anormale prédisait les décès coronaires et les décès toutes causes. Dans leur analyse récente d'une cohorte de 5721 femmes asymptomatiques<sup>102</sup>, Gulati et col. proposent une équation de régression permettant de déterminer la capacité à l'effort prédite (en METs) en fonction de l'âge :  $MET = 14,7 - (0,13 \times \text{âge})$ . Un nomogramme a été réalisé, permettant d'obtenir le pourcentage de la capacité prédite sans calcul (Figure 17). Dans cette étude, les femmes ne pouvant atteindre 85% de la valeur prédite (en METs) avaient un risque de mortalité totale deux fois supérieur, confirmant la valeur pronostique de la capacité à l'effort déjà établie chez l'homme.

**Figure 17 : Nomogramme du pourcentage de la capacité à l'effort prédite en fonction de l'âge dans une cohorte de patientes asymptomatiques (d'après Gulati et Col.)**



**Tableau 3 : Associations entre des marqueurs de capacité à l'effort et le risque coronaire dans des études observationnelles conduites chez des sujets asymptomatiques**

Auteur	Année	Nombre de sujets	Durée de suivi	Marqueur étudié	Test d'effort	Prévalence de l'anomalie (%)	Valeur prédictive (%)	Ajusté sur facteurs de risque
Ekelund et col.	1988	3106	8,5	Durée d'effort	Bruce Mod.	-	NA	oui
Lauer et acol.	1996	1575	7,7	FMT atteinte	Bruce	21	14	oui
Wei et col.	1999	25174	24	MET	Tapis	19	5,4	oui
Cole et col.	2000	5234	12	Récupération	Bruce Mod.	33	10	oui
Morshedi et col.	2002	2967	15	Récupération	Bruce	NA	NA	oui
Rywik et col.	2002	1083	7,9	Durée d'effort	Balke Mod.	NA	NA	oui
Mora et col.	2003	2994	20,3	MET et Récupération	Bruce	31	11	oui
Gulati et col.	2003	5721	9	MET	Bruce	NA	NA	oui
Aktas et col.	2004	3554	8	MET, Récupération, ST	Bruce Mod.	-	-	oui
Eriksen et col.	2004	2014	26	Charge, FCmax, PAS	-	-	-	oui
Mora et col.	2005	2797	20	MET et Récupération	Bruce	29	7,7	oui
Jouven et col.	2005	5713	23	FC repos, Réponse à l'effort, récupération	Cyclo	-	-	oui
Gulati et col.	2005	5721	8,4	MET	Bruce	-	-	-
Bodegard et col.	2005	2014	26	Arrêt pour dyspnée	Cyclo	9,2	24,7	oui



### 1.2.4. Echo-doppler artériel et risque cardiovasculaire

#### *Plaques carotidiennes*

Certains auteurs ont proposé une stratégie de dépistage basée sur la détection ultrasonographique des plaques carotidiennes et/ou fémorales, l'étude de leurs caractéristiques morphologiques, leur degré de sténose ou leur volume plutôt que sur la mesure des valeurs absolues de l'épaisseur intima-média pour évaluer les différents retentissements de la pathologie athéromateuse<sup>103-106</sup>.

Plusieurs éléments peuvent contribuer à rendre la plaque carotidienne pathogène : son échogénicité, sa texture, sa surface endoluminale, sa mobilité, sa progression vers un aspect peu échogène, son volume et son potentiel embolique.

Concernant le risque cérébro-vasculaire, même si la sévérité de la sténose carotidienne est le principal facteur de risque d'infarctus cérébral, la morphologie et la composition des plaques joueraient un rôle non négligeable dans la survenue d'évènement cérébro-vasculaire et expliqueraient en partie les différences interindividuelles de risque<sup>107</sup>. Certaines études ont montré qu'un changement de type de plaque, particulièrement vers une structure peu échogène ou anéchogène, serait à plus grand risque de morbidité cérébrale. La plaque isoéchogène ou hyperéchogène qui est en rapport avec la nature fibreuse du matériel athéromateux paraît avoir un risque faible d'infarctus cérébral<sup>83,108</sup>. D'autres études, basées sur des constatations cliniques, montrent que les plaques hypoéchogènes ou anéchogènes sont plus fréquemment associées à un infarctus cérébral<sup>109</sup>. En 1997, dans une étude portant sur plus de 2000 personnes suivies pendant quatre ans, Salonen et al. observaient que, par comparaison aux sujets sans augmentation de l'EIM, quelque soit la nature de la plaque, le risque d'accident vasculaire cérébral était 3,3 fois plus élevé chez les porteurs de petites plaques et 5,9 fois chez les porteurs de plaques sténosantes<sup>110</sup>.

Après avoir étudié la relation entre la présence de plaques carotidiennes, leur morphologie et la survenue d'accidents vasculaires cérébraux dans la cohorte ARIC, il semble que la détection de plaques et la présence de cône d'ombre soient des marqueurs d'une athérosclérose évoluée, prédictifs de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux<sup>111</sup>.

Des études prospectives plus récentes, ont par ailleurs montré que la présence de plaques hypoéchogènes était associée à un risque nettement accru de développer des symptômes cérébrovasculaires ipsilatéraux, cela indépendamment du degré de sévérité de la sténose<sup>112,113</sup>.

Ces résultats ont été confirmés à la suite d'une étude qui a analysé la corrélation entre les différents degrés de sténose et la morphologie des plaques. Les sténoses les plus serrées sont le plus souvent associées à des plaques hétérogènes qui sont les plus fortement corrélées à des symptômes neurologiques ; 80% des plaques hétérogènes sont symptomatiques alors que moins de 75% des sténoses  $\geq 70\%$  le sont<sup>114</sup>.

En 2002, Hollander a étudié la relation entre les plaques carotidiennes et le risque d'accident vasculaire cérébral dans une population de 4217 patients asymptomatiques appartenant à l'étude de Rotterdam<sup>106</sup>. L'évaluation de la présence de plaques a été

réalisée selon le protocole de Bots au niveau de six localisations différentes sur la carotide<sup>115</sup>. Après 5,2 ans de suivi, 160 accidents vasculaires ont été recensés. La présence de plaque augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux de façon significative indépendamment de leur localisation et majore le risque d'ischémie cérébrale dans les territoires vasculaires antérieurs. Chez les patients asymptomatiques sur le plan neurologique, la présence de plaques carotidiennes est un marqueur d'athérosclérose généralisée responsable d'embolies.

De plus, il faut mentionner parmi les autres caractéristiques susceptibles d'augmenter le potentiel emboligène d'une sténose l'aspect irrégulier et ulcéré de la plaque. Rothwell montre que pour un même degré de sténose, la présence d'une surface irrégulière et ulcérée augmente le risque d'événement cérébrovasculaire d'au moins 10 à 15%<sup>116</sup>.

La majorité des études ont réalisé des analyses univariées<sup>104,117-124</sup> dont la grande partie sont des études transversales<sup>104,117,118,122,123</sup>. L'association entre plaques carotidiennes échogènes et accidents vasculaires cérébraux a également été démontrée dans des études prospectives<sup>119,120,124</sup>. Peu d'études prospectives ont évalué le risque relatif de la présence de telles plaques, ajusté sur les autres facteurs de risques cardiovasculaires<sup>119,124,125</sup>.

Dans la Cardiovascular Health Study<sup>124</sup>, une cohorte de 4886 patients de plus de 65 ans a été suivie pendant 3,3 ans pour connaître l'association entre les plaques carotidiennes et la survenue d'un premier accident vasculaire cérébral ischémique. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et ischémiques d'origine cardiaque étaient exclus. Après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaire, pour des patients asymptomatiques de plus de 65 ans, l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux est significativement plus importante lorsque des plaques hypoéchogènes (RR= 2.78; IC[1.36,5.69]) et des sténoses de plus de 50% sont présentes (RR= 3.08; IC[1.28, 7.41]).

Dans d'autres études prospectives en population, les sujets asymptomatiques ayant des plaques échogènes avaient un risque accru d'accident vasculaire cérébral indépendamment du degré de sténose et des facteurs de risque cardiovasculaire (RR=4.6; IC[1.1-18.9])<sup>112</sup>. Les auteurs concluent donc que les sujets à haut risque cardiovasculaire peuvent être identifiés par un écho-doppler évaluant la morphologie des plaques carotidiennes.

Plus récemment, l'équipe de Kitamura a également étudié la relation entre la présence de plaques, leur morphologie et le risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients en prévention primaire âgés de 60 à 74 ans, suivis pendant 4,5 ans. Les hommes ayant des plaques, préalablement définies comme un épaississement focalisé de la paroi artérielle supérieur ou égal à 1,5 mm, avaient 3 fois plus de risque d'avoir un accident vasculaire cérébral que les hommes n'ayant aucune plaque. La présence d'irrégularités au niveau de la surface de la plaque majorait encore ce risque, tout comme la présence de plaques non calcifiées au niveau de la carotide interne<sup>126</sup>.

Concernant le risque cardiaque, la présence de plaques, correspondant à une réduction d'au moins 20 % du diamètre de l'artère carotide primitive, a été associée à un risque multiplié par 6,7 d'événements coronariens aigus par rapport à une population de patients sans lésion carotidienne décelable par ultrasons<sup>127</sup>.

Dans une autre étude, le pronostic vital de 228 personnes âgées asymptomatiques sur le plan neurologique et ayant des plaques carotidiennes objectivées à l'écho-doppler a été évalué. Après 4 ans d'étude, les résultats suggèrent que les patients asymptomatiques

ayant des plaques “murales” hypoéchogènes ont un pronostic vital moins bon, attribué à des décès d’origine cardiovasculaire. Les auteurs suggèrent donc la réalisation d’une épreuve d’effort pour dépister une pathologie coronaire chez les patients ayant d’importantes plaques carotidiennes, considérés comme étant potentiellement coronariens<sup>128</sup>.

Dans un autre travail, la présence de plaques carotidiennes échogènes était prédictive du risque de complications coronariennes chez des patients ayant une pathologie coronarienne stable<sup>129</sup>. Cette relation persistait après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Pour un même individu, les caractéristiques morphologiques des plaques coronaires et carotides semblaient superposables, ainsi l’analyse par ultrasons des artères carotidiennes serait une méthode simple et non invasive pour dépister les patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire (RR=7.0, IC95% [2.3-21,4])<sup>129</sup>.

Des auteurs ont étudié la relation entre la présence de plaques carotidiennes et coronaires en réalisant chez 126 patients diabétiques de type 2 un écho doppler carotidien, une scintigraphie myocardique de stress, et une coronarographie chez les patients ayant une scintigraphie positive ou douteuse. Il montre qu’il existe une association significative entre la présence de plaques et une scintigraphie anormale. Après la réalisation de la coronarographie, on retrouve également une association significative entre la présence de sténoses coronaires et la présence de plaques d’athérome au niveau des carotides, avec le biais de vérification que nous avons abordé plus haut<sup>130</sup>.

La présence de plaques carotidiennes semble donc un marqueur des complications ischémiques coronariennes ou cérébrales de l’athérosclérose. Ainsi, l’analyse par ultrasons des artères carotidiennes serait une méthode simple et non invasive pour dépister les patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire<sup>112,129</sup>.

Quelques études ont évalué l’intérêt de l’écho-doppler des artères carotides et fémorales dans l’évaluation du risque cardiovasculaire chez des patients asymptomatiques. L’étude prospective CAFES-CAVE<sup>104</sup> a inclus 13221 patients asymptomatiques à faible risque cardiovasculaire et les a suivi pendant 10 ans. Quatre types de lésions ont été définies à l’inclusion (type I: normal, type II: épaissement de l’intima-média, type III: plaque non-sténosante, type IV: plaque sténosante). Au final, l’incidence des événements cardiovasculaires augmente significativement pour les classes III et IV par rapport aux classes I et II. Les plaques carotidiennes et fémorales de type II, III, IV ont été identifiées chez 2011 patients, soit 20.1% de la population représentant 98.6% des événements cardiovasculaires et décès constatés pendant les 10 ans de suivi. De plus, le taux de progression des plaques de type III et IV est significativement plus important que pour les plaques I et II. L’étude insiste sur l’intérêt de la classification des plaques carotidiennes par écho-doppler pour sélectionner les patients à bas risque cardiovasculaire (type I et II), les patients à risque cardiovasculaire modéré (type III), les patients ayant des plaques correspondant au type IV étant identifié comme une population à haut risque cardiovasculaire<sup>104</sup>.

Pour certains auteurs, la détermination de la présence de plaques carotidiennes par l’écho-doppler permettrait d’améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire. Une étude a analysé les associations entre les facteurs de risques cardiovasculaires majeurs (tabac, diabète, hypertension, indice de masse corporelle (IMC), hypercholestérolémie, âge et sexe), la présence de plaques coronaires et/ou carotidiennes et l’hypertrophie ventriculaire gauche chez 113 patients coronariens<sup>131</sup>. La présence de plaques calcifiées

carotidiennes était significativement associée à la présence de sténoses coronariennes. Sa prévalence augmentait significativement avec l'âge, le diabète, l'hypertension, l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il n'y avait pas d'association significative entre la présence de plaques carotidiennes et le tabac, l'IMC et le sexe. Le nombre de plaques était significativement corrélé à la sévérité et l'extension de la pathologie coronaire. A partir de deux plaques et plus, la sensibilité concernant la présence de sténoses coronariennes était de 80%, la spécificité de 75% ; la valeur prédictive positive de 83% et la valeur prédictive négative de 73%<sup>131</sup>. De plus, les auteurs montraient que le nombre de plaques calcifiées est également significativement corrélé avec la sévérité et l'extension de la pathologie coronaire. A partir de modèles statistiques de régression, l'étude démontre que l'inclusion de la plaque carotidienne dans les modèles de risques multivariés augmente la capacité prédictive du modèle<sup>132</sup>.

De plus, les détails ultrasonographiques en mode B de la morphologie de la plaque pourraient être utiles dans l'évaluation de la vulnérabilité des lésions athérosclérotiques et par conséquent dans le pronostic cardiovasculaire<sup>114,129,133,134</sup>. Le rôle de la composition de la plaque semble être plus important sa taille de la plaque dans l'évaluation du risque cardiovasculaire<sup>135</sup>. En particulier, les hémorragies sont associées à une plaque plus active et plus vulnérable qui se rompt plus facilement, et donc à l'origine de complications cardiovasculaires symptomatiques<sup>81</sup>. Quel que soit le type d'analyses, *in vivo*<sup>83,136,137</sup> ou *in vitro*<sup>138-140</sup>, la morphologie des plaques étudiées par ultrasons fournit des renseignements fiables et représentatifs de la composition et de la structure des plaques, qui permettent de déduire le pronostic cardiovasculaire des patients ayant de telles lésions. Les plaques carotidiennes hypoéchogènes, riches en lipides ont un plus grand potentiel pour les complications cliniques<sup>129,133</sup>. Les plaques hétérogènes avec hypo-échogénicité sont fréquemment associés à une majoration de la morbi-mortalité cardiovasculaires<sup>83,114 141,142</sup>.

L'évaluation de la plaque d'athérome peut refléter l'histoire naturelle de l'athérosclérose infraclinique. L'évolution de la plaque analysée par écho-doppler permettrait de monitorer les effets d'interventions pharmacologiques. La plaque carotidienne est un marqueur quantitatif de l'athérosclérose préclinique et est utilisé comme critère intermédiaire dans de nombreux essais cliniques<sup>143</sup>. Ces essais cliniques ont ainsi démontré la capacité des statines à ralentir ou à stopper la progression de la maladie athéromateuse<sup>144,145</sup>, voire même à réduire le volume total de la plaque<sup>146</sup>. Les progrès de l'imagerie permettent une évaluation objective et reproductible des plaques carotidiennes et fémorales<sup>147</sup>.

### ***Sténoses carotidiennes***

La sténose carotidienne est l'expression de l'évolution à bas bruit de l'athérosclérose préclinique et de la mise en jeu de nombreux autres facteurs de risque cardiovasculaires. Il existe une augmentation de la fréquence des sténoses avec l'âge et, à âge égal une plus grande fréquence chez l'homme. Ainsi, dans une étude effectuée en Italie du Nord<sup>148</sup>, la fréquence des sténoses carotides  $\geq 40\%$  est inférieure à 1% avant 50 ans, pour atteindre 18,8% chez l'homme et 4,4% chez la femme entre 70 et 79 ans. Dans une étude suédoise portant sur des hommes de 68 ans en prévention primaire, la fréquence des sténoses  $\geq 30\%$  était de 25%<sup>149</sup>. Dans une autre étude, effectuée chez des sujets asymptomatiques de plus de 65 ans, elle était de 7% dans la tranche 65-84 ans, et

ce dans les deux sexes<sup>150</sup>. Ainsi, on peut admettre que la prévalence des sténoses carotides asymptomatiques > 50% est de 3 à 5% après 60 ans et 5-10% après 70 ans. Une autre donnée constamment retrouvée est l'augmentation de la fréquence des sténoses carotidiennes chez les sujets ayant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires<sup>151 152</sup>.

Les trois principaux facteurs de risque de sténose sont :

- L'hypertension artérielle, qui est le principal facteur de risque d'infarctus cérébral. Elle est présente chez 60% des sujets ayant une sténose carotidienne symptomatique > 70%<sup>153</sup>. C'est un facteur de risque de sténose indépendant de l'âge<sup>150,154</sup>.
- Le tabac, avec un risque relatif global de 2<sup>155</sup>. Le risque absolu augmente avec le nombre de paquets années, mais le risque relatif est beaucoup plus important chez le sujet jeune. Plus de la moitié des sujets inclus dans l'étude européenne ECST étaient fumeurs au moment de l'inclusion. Le sevrage tabagique réduit le risque global d'AVC de moitié ainsi que le risque de sténose<sup>156</sup>. Le tabagisme est un facteur de risque majeur de sténose carotidienne et son arrêt serait même plus efficace que le dépistage et la chirurgie des sténoses carotidiennes asymptomatiques > 60%<sup>157</sup> dans la réduction du risque d'AVC. Le risque relatif de sténose augmente avec l'âge et le nombre d'années de tabagisme, passant de 1,36 chez un sujet de 40 ans qui a fumé pendant 10 ans à 3,7 chez un sujet de 70 ans qui a fumé pendant 50 ans<sup>154</sup>.
- Les dyslipidémies, puisqu'il existe une relation inverse entre athérome carotidien et HDL cholestérol<sup>148</sup> et une relation directe entre le cholestérol total et l'athérome carotidien<sup>151</sup>. Les études dites « de régression de l'athérosclérose » ont montré que le traitement par statines pouvaient diminuer l'augmentation de l'épaisseur intima média et des plaques sur l'artère carotide commune.

L'importance des autres facteurs de risque est moins bien évaluée, mais l'ANAES<sup>158</sup> considère que les facteurs de risque de sténose carotidienne sont l'âge élevé, le sexe masculin, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'alcoolisme et l'hyper-homocystéinémie. L'atteinte clinique d'un autre site de l'athérosclérose est également associée à la présence de sténose.

Les sténoses athéromateuses du bulbe carotidien sont la cause la plus fréquente d'AIT, ou d'AVC ischémique d'origine artérielle<sup>159-161,162</sup>. En effet, la thromboendarctériectomie carotidienne pratiquée pour des sténoses athéromateuses sévères réduit significativement le risque d'AVC ischémique homolatéral. De plus, la plupart des AVC survenant au cours des premières années après un AIT ou un AVC mineur chez les patients porteurs d'une sténose carotidienne sont de nature ischémique et intéressent le territoire de l'artère symptomatique. Le risque d'AVC est lié à la sévérité de la sténose et varie en fonction du temps. Il est maximal dans les premiers jours suivant l'AIT, demeure relativement élevé au cours de la première année, puis décroît rapidement l'année suivante<sup>116,162,163</sup>.

Historiquement, les études cliniques évaluant la pathologie carotidienne athéromateuse ont distingué les patients symptomatiques des patients asymptomatiques. Les patients symptomatiques ont formé le substratum des études NASCET. Les patients symptomatiques ont formé le substratum des études NASCET<sup>153</sup> et ECST<sup>164</sup>. Le groupe asymptomatique concerne des patients n'ayant pas souffert d'accident neurologique. Les essais de référence concernant cette population sont l'étude nord-américaine ACAS<sup>165</sup> et l'étude internationale ACST<sup>166</sup>, regroupant des patients qui malgré l'absence de symptomatologie clinique, présentaient des marqueurs d'athérosclérose diffuse.

Le risque d'un événement cérébrovasculaire ipsilatéral augmente clairement en fonction de la sévérité de la sténose (tableau 4). Ceci est surtout le cas pour les sténoses symptomatiques<sup>153,164,165,167,168</sup>.

**Tableau 4** : Incidence des AVC en fonction du degré de sténose dans les études NASCET, ECST et ACAS

Degré de sténose	NASCET ( 2 ans)* N = 2885 (%)	ECST (3 ans) * n = 3024 (%)	ACAS (3 ans) ** n = 1662 (%)
60%-69%	428(13%)*	137(11%)	131(6%)
70%-79%	43(21%)	170(9%)	94(5%)
80%-89%	33(27%)	159(21%)	NS
90%-99%	24(35%)	60(32%)	NS
80%-99%	57(31%)	219(24%)	88(3%)

(\*NASCET et ECST: étude de sténoses symptomatiques, \*\* ACAS: étude de sténoses asymptomatiques, \*\*\*sont inclus des patients avec sténoses de 50 à 69%)

Les deux principaux facteurs de risque d'infarctus cérébral pour une sténose carotidienne sont le caractère symptomatique ou non de la sténose, et son degré. Toutefois, dans les sténoses asymptomatiques, le risque d'infarctus cérébral n'augmente pas continuellement avec le degré de sténose. Il n'est donc pas possible d'individualiser un groupe à haut risque d'infarctus cérébral homolatéral en se fondant uniquement sur le seul degré de sténose<sup>153,164,165,167,168</sup>. De plus, les infarctus cérébraux homolatéraux à la sténose ne sont pas tous dus à celle-ci, comme l'a montré le suivi des patients inclus dans NASCET<sup>169</sup>. Pour 21,6% des sténoses symptomatiques >70%, les récives d'accident ischémique survenues durant le suivi étaient d'origine cardio-embolique ou lacunaire, la proportion atteignant 43,5% pour les sténoses asymptomatiques.

Parmi les caractéristiques morphologiques de la sténose, pour les sténoses symptomatiques >70% et ce, quelle que soit la méthode de mesure, la présence d'une irrégularité pariétale ou d'une ulcération augmente le risque d'infarctus cérébral homolatéral<sup>116,170</sup>. Une modification de structure, avec une plaque devenant peu échogène ou anéchogène, paraît présenter un plus grand risque de morbidité cérébrale.

Un autre paramètre pouvant être particulièrement utile pour apprécier le potentiel emboligène de la plaque athéromateuse est celui de la présence de signaux micro-emboliques détectés par Doppler transcrânien ou HITS (high-intensity transient signals). Ces micro embolies sont plus fréquentes, d'une part chez les patients symptomatiques, et

d'autre part en présence d'une sténose supérieure à 70%<sup>171</sup>. De plus, la présence de HITS, au niveau de la cérébrale moyenne ipsilatérale à une sténose carotidienne symptomatique, permet de prédire avec une bonne probabilité le risque de récurrence d'AVC. Une étude récente a montré que la persistance des signaux micro-emboliques malgré un traitement antiagrégant approprié était associée à un risque de récurrence important (RR 37,0 [3,5 à 333])<sup>172,173</sup>.

Les cardiopathies ischémiques partagent les mêmes facteurs de risque que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques<sup>174</sup>. Ainsi, chez les sujets porteurs d'une sténose carotidienne, la présence d'une cardiopathie ischémique augmente le risque d'infarctus cérébral<sup>175,176</sup>. La fréquence de la sténose carotidienne est de 4 à 18% chez les patients coronariens<sup>174,177</sup>. Chez les sujets ayant un angor justifiant une revascularisation coronaire, elle augmente avec la sévérité de la coronaropathie pour atteindre 30% chez les patients porteurs d'une sténose du tronc commun de la coronaire gauche ou de sténoses tri-tronculaires<sup>174</sup>.

La présence d'une sténose carotide asymptomatique est associée à un risque élevé d'infarctus du myocarde et de mort vasculaire<sup>175,176,178</sup>. Ce risque est également fonction du degré de sténose, indépendamment de l'existence d'une coronaropathie associée<sup>175,178</sup>. Les études ayant concerné des populations très différentes (population générale, sujets ayant une autre localisation de l'athérosclérose), l'incidence des événements rapportés varie. Elles montrent cependant que les événements cardiaques sont fréquents, parfois plus que les événements neurologiques et que la mortalité de ces patients est dans 80% des cas d'origine cardiaque<sup>175,176</sup>. Les patients porteurs d'une sténose ou d'une occlusion carotidienne ont un risque de mort vasculaire équivalent à celui des diabétiques ou des sujets coronariens<sup>178</sup>. A degré de sténose égal, le risque conféré par une sténose carotidienne diffère radicalement selon qu'elle est symptomatique ou asymptomatique : le risque principal d'une sténose symptomatique est celui d'infarctus cérébral homolatéral alors que chez un sujet porteur d'une sténose asymptomatique, le risque principal serait le décès de cause cardiaque<sup>178,179</sup>. En effet, chez les coronariens ayant une sténose carotidienne asymptomatique, la mortalité cérébrale est faible mais la mortalité cardiaque est multipliée par 10. De façon schématique, on peut admettre qu'une sténose asymptomatique se comporte essentiellement comme un marqueur de risque avec un risque de décès de cause vasculaire de 2 à 6% par an, risque 3 fois supérieur à une population témoin sans sténose carotidienne alors qu'une sténose symptomatique constitue une menace directe d'infarctus cérébral homolatéral.

La prévalence des sténoses carotidiennes augmenterait de façon exponentielle et significative en fonction du nombre de territoires atteints chez les patients coronariens, l'extension de la maladie athéromateuse étant indépendamment associée à la présence de sténose<sup>180</sup>.

Ainsi, le dépistage systématique de sténoses carotidiennes peut avoir un intérêt chez les patients coronariens, car il permettrait une meilleure évaluation du risque cardiovasculaire<sup>180,181</sup>. Il a été démontré que la prévalence des sténoses carotidiennes supérieures à 70% est faible pour les patients porteurs de facteurs de risque d'athérosclérose (1.8%-2.3%), intermédiaire pour les patients ayant des antécédents de coronaropathie ou d'infarctus du myocarde (3.1%), et élevée pour les patients ayant une AOMI (12.5%) ou un anévrysme de l'aorte abdominale (8.8%).

La sténose carotidienne symptomatique est donc un marqueur de risque neuro-vasculaire mais également cardiaque. La présence de sténoses carotidiennes asymptomatiques est également un facteur prédictif de décès cardiovasculaires dans la

population générale<sup>178,182</sup>. En présence de sténoses asymptomatiques, le risque de décès de cause vasculaire est multiplié par 3 par rapport à une population témoin sans sténose carotidienne ; la cause du décès est six fois plus souvent cardiaque que cérébrale<sup>178,179,183</sup>. Réciproquement des études portant sur l'évaluation de pathologies coronariennes retrouvent une prévalence élevée de sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 50 %<sup>174</sup>.

### ***Epaisseur Intima-Média carotidienne et coronaropathie***

Dès 1960, les études autopsiques de Young ont montré une corrélation entre athérosclérose carotide et coronaire<sup>184</sup>. Les études cliniques ont ensuite confirmée cette observation en montrant que :

- les événements cardiaques représentent la première cause de mortalité tardive après une endartériectomie<sup>111,185,186</sup>.
- la mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) est un facteur de risque d'infarctus du myocarde<sup>187,188</sup>. Un épaissement de 0,2 mm de l'EIM carotidienne est associé à une augmentation de 33% du risque relatif d'infarctus du myocarde<sup>189</sup>.

Wofford a cherché une corrélation entre l'étendue de l'athérosclérose carotidienne et celle de l'athérosclérose coronaire. L'étendue de l'athérosclérose carotidienne était évaluée par la somme des mesures d'épaisseur maximale de paroi prises sur les parois proximale et distale en trois sites de chaque côté. Le score d'atteinte coronaire correspondait au nombre d'artères coronaires sténosées. Son étude a permis d'établir une corrélation significative entre le score d'étendue de l'athérosclérose pour les artères carotides et les coronaires qui se maintient après ajustement avec l'âge. Ainsi, un patient dont le score carotide était dans le quartile inférieur avait six fois plus de chances d'avoir des coronaires normales qu'une atteinte tritronculaire. Par contre, un patient dont le score carotide était dans le quartile le plus élevé avait dix fois plus de risques d'avoir des lésions tritronculaires que des coronaires normales. Toutefois, si le score carotide d'épaisseur de paroi pris isolément est un bon facteur prédictif de l'étendue de la coronaropathie, ajouté aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, il ne permettait pas d'augmenter le pourcentage de « bien classés ». Au final, l'épaissement intima-média est bien corrélé à l'existence d'une coronaropathie sans que ce paramètre ne permette de préciser l'étendue de la coronaropathie<sup>190</sup>. L'équipe de Hulthe a également démontré que l'EIM est associée à la pathologie coronarienne<sup>190,191</sup>.

Dans la “Kuopio ischaemic heart disease risk factor study”, chaque augmentation de 0,1 mm de l'EIM augmentait de 11 % le risque cardiovasculaire<sup>192</sup>.

En 1990, une autre étude a inclus 510 patients ayant eu une coronarographie et un examen des carotides par échographie mode B haute amplification avec mesure de l'EIM selon la méthode décrite par Pignoli. Un score EIM a été calculé en additionnant les mesures effectuées sur les parois proximale et distale des carotides primitives et internes droites et gauches. Une corrélation statistiquement significative a été retrouvée dans cette étude entre le score carotide et la présence de sténoses coronaires sauf dans le sous-groupe des hommes âgés de moins de 50 ans. L'EIM semble donc corrélé à l'existence d'une coronaropathie et, ajouté aux facteurs de risque, permet de prédire avec plus de sensibilité l'existence d'une coronaropathie : dans le groupe des femmes, la sensibilité de détection des coronariens était de 78 % et la spécificité de 75 % sans échographie mode B, et de 80 et 85 % respectivement avec<sup>177</sup>.



Une autre équipe a retrouvé une relation significative entre l'EIM et la sévérité des atteintes coronaires. Quatre facteurs de risque indépendants et significativement prédictif de pathologies coronariennes ont été trouvés : âge, hyperlipidémie, le tabac et l'EIM. Une augmentation significative de l'EIM a été observée en fonction du nombre de lésions coronariennes (1, 2 ou 3 vaisseaux atteints). Pour une EIM moyenne > 1,15 mm, les patients avaient une probabilité de 94% d'avoir un accident coronarien, avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 80% pour les patients à haut risque. La coexistence d'une atteinte coronarienne et de sténoses sévères au niveau des artères périphériques extracrâniennes est relativement élevée puisque de telles lésions ont été retrouvées chez 16,6% des patients ayant trois sites de lésions coronariennes<sup>193</sup>.

Il a été démontré que pour une augmentation de l'EIM de 0,03 mm/an, le risque d'infarctus du myocarde croît de 2,2%, et que le risque d'autres événements coronariens croît de 3,1%. La valeur absolue de l'EIM et son augmentation semblent corrélées au risque cardiovasculaire. Il a été même affirmé que sa sensibilité serait plus importante en terme de prédiction du risque cardiovasculaire que les dyslipidémies<sup>194</sup>. Nowak quant à lui, affirme que l'analyse de l'EIM par écho-doppler permet un dépistage des patients coronariens comparable à l'utilisation de l'épreuve d'effort<sup>195</sup>.

A partir de la cohorte de Rotterdam, il a également été montré que l'augmentation de l'EIM est un puissant facteur prédictif d'infarctus du myocarde quelque soit le site de mesure (carotide commune, bifurcation, ou carotide interne)<sup>196</sup>.

### 1.2.5. Qui dépister ?

Une des limites des examens non-invasifs dans le dépistage de la coronaropathie réside dans la très faible proportion de sujets qui présenteront un événement, même si leur test est anormal. D'après le théorème de Bayes, la probabilité post-test de maladie dépend à la fois des propriétés du test (rapport de vraisemblance) et de la probabilité pré-test qui représente en fait la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Ainsi, si la maladie est très rare, la probabilité post-test sera peu différente de la probabilité pré-test. En d'autres termes, un même test apporte moins d'informations à la prédiction de la maladie si elle est rare. Plus le risque d'événement cardiovasculaire est bas dans une population, moins un examen anormal sera informatif en termes de risque. Au contraire, dans une population à haut risque, le fait d'avoir un test normal ou anormal aboutira à un risque post-test très différent (supérieur ou inférieur) du risque pré-test. Ce raisonnement est illustré par des données pratiques et chiffrées au tableau 5, à partir de l'exemple de l'EE. En conséquence, certains auteurs ont déclaré que l'événement majeur chez les sujets à bas risque est impossible à prédire par l'EE<sup>197</sup>. Il a même été affirmé que les tests non invasifs de dépistage chez l'adulte jeune asymptomatique n'a aucun impact, sauf celui n'augmenter considérablement les coûts de prise en charge<sup>198</sup>.

Par ailleurs, certains auteurs ont affirmé que l'apport pronostique des examens non-invasifs devait également être minime dans le groupe des sujets à haut risque, leur pronostic en général sombre étant déjà fortement déterminé par les facteurs de risque.

**Tableau 5 : Probabilités d'événement coronaire à 10 ans calculées sur la base des résultats de l'épreuve d'effort**

Les probabilités pré-test sont estimées sur la base des facteurs de risque. Les données sont de Gibbons et al<sup>199</sup>.

Probabilité pré-test d'événement coronaire à 10 ans (%)	Probabilité à 10 ans après prise en compte des résultats de l'épreuve d'effort (%)	
	Anormale	Normale
1,0	4,0	0,4
2,0	8,0	0,9
3,0	12,0	1,3
4,0	15,0	1,9
5,0	19,0	2,3
6,0	22,0	2,8
7,0	25,0	3,3
10,0	33,0	4,8
15,0	44,0	7,4
20,0	52,0	10,0

Tout en précisant que leur raisonnement s'appuyait sur la logique et non sur des preuves épidémiologiques qui n'existent pas dans ce domaine, ces auteurs ont donc suggéré que la « rentabilité » des examens non-invasifs serait la meilleure dans le groupe des sujets à risque intermédiaire (risque de Framingham à 10 ans de 10 à 20% selon ces mêmes auteurs)<sup>200</sup>. Ce groupe est en effet constitué de sujets pour lesquels il est souvent difficile de choisir entre des attitudes attentistes et des stratégies plus agressives.

### 1.2.6. Synthèse

La prise en charge cardiologique du sujet asymptomatique est en pleine évolution. Alors que l'intérêt majeur des facteurs de risque n'est pas remis en question, la plupart des recommandations s'accordent à dire que la recherche d'athérosclérose infra-clinique est utile chez les sujets à risque intermédiaire (Risque de Framingham entre 10 et 20 %). Les caractéristiques des principaux examens non-invasifs candidats pour le dépistage sont reprises au tableau 6. Le choix de tests non-invasifs, peu coûteux, bénéficiant d'un bon niveau de preuve comme l'épreuve d'effort « moderne » ou l'écho-doppler artériel devrait permettre de reclasser les sujets à risque intermédiaire comme sujets à haut risque, avec les implications thérapeutiques qui en découlent. Aucune recommandation

officielle ne se prononce sur les explorations à pratiquer. L'examen (ou les examens) de première intention, ainsi que l'algorithme pronostique et thérapeutique qui en découle, doit maintenant faire l'objet d'un consensus.

**Tableau 6 : résumé des principaux examens complémentaires disponibles chez le sujet sain asymptomatique**

Examen	Type d'examen	Rôle pronostique	Utilité pronostique supplémentaire <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup> (euros)	Examen de première intention
<b>Épaisseur Intima-Média (écho-doppler)</b>	Anatomique	Oui	Oui	Pas de cotation	Oui
<b>Plaques carotidiennes (écho- doppler artériel)</b>	Anatomique	Oui	Discuté	75,60	Possible
<b>Calcifications coronaires (TDM)</b>	Anatomique	Oui	Oui	environ <sup>3</sup> 105 + 30	Possible
<b>Angiogramme coronaire (TDM)</b>	Anatomique ± Fonctionnel	ND	ND	environ <sup>3</sup> 105 + 30	Non
<b>IRM coronaire</b>	Anatomique ± Fonctionnel	ND	ND	environ <sup>3</sup> 240 + 70	Non
<b>Epreuve d'effort</b>	Fonctionnel	Oui	Oui	76,80	Oui
<b>Indices de Pression systolique</b>	Fonctionnel	Oui	Oui	Pas de cotation	Oui
<b>Echocardiographie de stress</b>	Fonctionnel	Oui	Discuté	151,34	Non
<b>Scintigraphie de stress</b>	Fonctionnel	Oui	Oui	293,63	Non, en l'absence de CI à l'EE

<sup>1</sup> par rapport aux facteurs de risque traditionnels<sup>2</sup> Base assurance maladie (CCAM). Le remboursement affiché ne tient pas compte d'éventuelles discussions de l'indication par les caisses d'assurance maladie, pour les actes réalisés en cardiologie libérale.<sup>3</sup> La facturation des actes d'imagerie comprend un forfait technique dépendant de l'appareil, versé à la structure qui exploite la machine (premier chiffre) et l'acte médical proprement dit versé au praticien (deuxième chiffre)

# Chapitre 2 : Méthodologie générale des études EVADEC (EVALuation du DEpistage de la Coronaropathie)

---

## 1. Introduction et présentation du CDPA

La réalisation d'examens complémentaires pourrait donc améliorer l'évaluation du risque reposant actuellement exclusivement sur la quantification des facteurs de risque majeurs. Le but est d'informer et de motiver le patient et de proposer une stratégie thérapeutique la plus adaptée possible en prévention primaire. Les recommandations officielles restent floues sur la nature des examens à pratiquer et au profil de patients qui bénéficieraient de tels examens. Le Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose (CDPA), qui a permis l'inclusion des patients dans les études EVADEC, est un centre de cardiologie préventive multidisciplinaire du CHU de Toulouse visant à dépister, traiter et éduquer des patients à risque vasculaire en prévention primaire et secondaire<sup>201,202</sup>.

## 2. Objectifs généraux de l'étude

L'objectif général de l'étude EVADEC (EVALuation du DEpistage de la Coronaropathie) est de déterminer l'apport additionnel des explorations cliniques et paracliniques dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez l'adulte asymptomatique, au-delà de l'évaluation des facteurs de risque majeurs.

Cet objectif général a été décliné en 4 objectifs spécifiques qui ont donné lieu à des travaux originaux qui sont présentés dans ce travail :

- 1) Déterminer si les modifications du segment ST à l'épreuve d'effort apportent une information sur le risque coronaire, au-delà des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (Chapitre 3)
- 2) Déterminer si l'examen clinique vasculaire apporte une information fiable sur la présence d'athérosclérose infra-clinique ou d'AOMI asymptomatique (Chapitre 4)
- 3) Déterminer si anomalies de l'index de pression systolique ou de l'écho-doppler carotidien ou fémoral apportent une information sur le risque coronaire, au-delà des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (Chapitre 5)
- 4) Déterminer l'apport pronostique additionnel de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel dans l'évaluation du risque coronaire (Chapitre 6)

## 3. Type d'enquête

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective dynamique. Les inclusions des patients asymptomatiques, ainsi que le bilan clinique et paraclinique initial, ont été réalisées entre 1995 et 2004 lors d'une hospitalisation de jour au CDPA. Deux suivis de ces patients ont été réalisés à date de point 01/06/2003 puis 01/01/2007, consistant en la recherche d'événements cardiovasculaires incidents par le biais d'un recueil des événements de santé survenus chez ces patients depuis leur inclusion.

#### 4. Constitution de la cohorte, critères d'inclusion

##### *Inclusion des patients*

Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une hospitalisation de jour au CDPA comprenant une épreuve d'effort à partir de 1995, à l'exception :

- des patients de moins de 18 ans
- des patients présentant un Bloc complet de branche gauche sur l'ECG de repos
- des patients qui présentaient, lors de l'interrogatoire réalisé le jour de l'hospitalisation au CDPA, des antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires suivantes (le code est celui de la classification internationale des maladies révision 1975) :
  1. Infarctus aigu du myocarde (410)
  2. Autres formes aiguës ou subaiguës des cardiopathies ischémiques (411)
  3. Angine de poitrine (413)
  4. Athérosclérose coronarienne, anévrisme du cœur (414)
  5. Maladie vasculaire cérébrale : occlusion des artères cérébrales, ischémie cérébrale transitoire (431 à 435)
  6. Artérite oblitérante chronique des membres inférieurs de stade 3 ou 4 (440)
  7. Insuffisance cardiaque gauche ou globale (428)
- des patients n'ayant pas réalisé, pour des raisons techniques, d'épreuve d'effort ou d'écho-doppler artériel

#### 5. Recueil et définition des facteurs de risque à l'inclusion

Un recueil de données standardisé et prospectif a été réalisé le jour de l'inclusion grâce à un formulaire de recueil unique rempli par un même médecin investigateur pour l'ensemble des sujets (Cf. Annexe). Il s'agissait :

- Données obtenues par l'interrogatoire :
  - âge, sexe, lieu de naissance et de résidence
  - renseignements socio-économiques (profession, type de logement, niveau d'étude, tranche d'imposition sur le revenu)
  - niveau d'activité physique, codé en 4 classes
  - tabagisme (consommation de cigarettes, date de début, nombre de cigarettes par jour, date d'arrêt)
  - consommation de boissons alcoolisées (quantité, type de boisson)
  - présence d'une hypertension artérielle et traitement (nature et durée)
  - présence d'une dyslipidémie et traitement (nature et durée)

- présence d'un diabète et traitement (nature et durée)
- antécédents familiaux : nombre d'ascendants directs ayant présenté une maladie cardio-vasculaire, type de pathologie présentée, âge de survenue
- résultats des examens biologiques réalisés le jour de l'hospitalisation au CDPA
  - Cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol calculé par la formule de Friedewald, triglycérides, Apolipoprotéine A1, Apolipoprotéine B, Lp(a), Fibrinogène, Glycémie à jeun
- résultat de l'électrocardiogramme de repos :
  - signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche, troubles du rythme, troubles de la conduction intraventriculaire, anomalies du segment ST, séquelle d'infarctus.

### *Définition des facteurs de risque étudiés*

Les définitions sont celles du National Cholesterol Education Program<sup>3</sup>, sauf l'hypertension (OMS), l'activité physique et la ménopause.

- âge : supérieur à 45 ans chez les hommes ; supérieur à 55 ans chez les femmes
- sexe masculin
- tabagisme : consommation de cigarettes actuelle déclarée
- hypercholestérolémie : LDL-cholestérol > 1,60 g/l ou traitement hypolipémiant au cours des 12 derniers mois. Une hypercholestérolémie contrôlée était définie par une hypercholestérolémie déclarée par le patient, avec un LDL cholestérol inférieur à 1,60 g/l sous traitement.
- hypertension artérielle (HTA) : pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg ou pression artérielle diastolique supérieure à 95 mmHg, sur la moyenne de deux mesures au repos ou traitement anti-hypertenseur au cours des 12 derniers mois. Une HTA contrôlée était définie par une HTA déclarée par le patient, avec des chiffres de pression artérielle mesurés inférieurs à 160/95 mmHg.
- diabète : glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou traitement antidiabétique au cours des 12 derniers mois.
- antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire prématurée : Infarctus du myocarde, angor ou accident vasculaire cérébral survenu chez un des parents du patient, avant 55 ans (hommes) ou 65 ans (femmes)
- surpoids : Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> ; obésité : IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.
- activité physique : Quatre niveaux d'activité physique ont été relevés : aucune, légère (par exemple moins d'une fois par semaine), modérée (par exemple 20 min au moins une fois par semaine) et haute (par exemple 20 min au moins trois fois par semaine)<sup>203</sup>.
- Ménopause : absence de règles depuis plus de 12 mois, survenue de manière naturelle ou chirurgicale.
- Syndrome métabolique d'après la définition du NCEP/ATP<sup>3</sup>
- Le risque de Framingham a été calculé d'après l'équation d'Anderson<sup>51</sup> et le Risque SCORE d'après un modèle de Weibul<sup>65</sup>.

## 6. Examen clinique

Tous les participants ont eu un examen clinique standardisé comprenant deux mesures de la pression artérielle, une mesure de la fréquence cardiaque, de la taille, du poids, du tour de taille, du tour de hanche, la palpation des pouls périphériques et l'auscultation des trajets artériels. Pour assurer l'homogénéité des résultats et éliminer la variabilité inter-examineur, les patients ont été examinés par le même opérateur.

La moyenne de deux mesures de pression artérielle prise au repos avant l'épreuve d'effort a été utilisée pour les analyses. L'examen clinique vasculaire comprenait une palpation des pouls périphériques et la recherche de souffles artériels. Pour les deux membres inférieurs, les pouls fémoraux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux ont été codés comme présents ou absents. Les pouls diminués ont été codés comme présents. Pour contrôler la variabilité inter-observateur de l'examen clinique, un sous-échantillon de 500 patients a été examiné selon le même protocole par un autre médecin, en aveugle du résultat du premier examen. Vingt médecins différents ont été impliqués dans cette validation. Les taux de concordance étaient de 96% pour l'auscultation carotidienne, 97% pour l'auscultation fémorale, 92% pour la palpation du pouls tibial postérieur et 92% pour la palpation du pouls pédieux.

## 7. Epreuve d'effort

### *Recueil des données*

Tous les patients ont bénéficié d'une EE le jour de l'inclusion. Les EE ont été réalisées soit sur cycloergomètre (augmentation par paliers de 30W toutes les 3 minutes) soit sur tapis roulant (protocole de Bruce). La pression artérielle a été mesurée manuellement au repos puis à l'effort toutes les 3 minutes. La surveillance ECG et tensionnelle s'achevait après 6 minutes de récupération, en l'absence d'anomalie. L'EE était interrompue soit du fait de la fatigue musculaire du patient, soit sur décision du cardiologue (EE positive électriquement ou cliniquement, apparition de trouble du rythme ventriculaire, chute de la Pression artérielle systolique). Les informations recueillies au cours de l'EE étaient :

- fréquence cardiaque maximale atteinte, pourcentage de la Fréquence Maximale Théorique (FMT). La FMT a été calculée d'après la formule «  $220 - \text{âge du patient}$  le jour de l'EE ».
- la variabilité de la fréquence cardiaque entre l'effort et le repos a été définie comme la différence : Fréquence cardiaque à l'acmé de l'effort – Fréquence cardiaque de repos (moyenne de 2 mesures).
- charge maximale soutenue et durée de l'EE
- pression artérielle pré-test puis toutes les 3 minutes
- symptômes présentés à l'effort par le patient
- présence et amplitude d'un sous-décalage du segment ST, dérivations concernées.
- pente du segment ST dans la dérivation où le sous-décalage est le plus ample.
- présence et amplitude d'un sus-décalage du segment ST



- survenue de troubles du rythme au cours de l'effort : Extrasystolie ventriculaire avec phénomènes répétitifs, Tachycardie ventriculaire, tachycardie supra-ventriculaire soutenue.
- survenue de trouble de la conduction intraventriculaire à l'effort : Bloc complet de branche droit (BBDC) et gauche (BBGC)

### ***Définition d'une épreuve d'effort normale, douteuse, anormale***

Pour les analyses principales, une « *épreuve d'effort positive* » a été définie par l'apparition à l'effort d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm, *horizontal ou descendant*, durant plus de 0,08 sec après la fin du complexe QRS, dans au moins deux dérivations concordantes. Cette définition électrique est la plus utilisée et est celle qui est officiellement recommandée en France<sup>204</sup>.

Une épreuve d'effort *douteuse* a été définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- apparition d'une douleur thoracique ou d'une syncope à l'effort
- l'apparition à l'effort d'un sous-décalage du segment ST ascendant d'au moins 2 mm
- l'inversion d'une onde T à l'effort
- apparition à l'effort de troubles du rythme ventriculaires avec phénomènes répétitifs
- apparition durant l'épreuve d'un bloc de branche gauche complet

## **8. Echo-doppler artériel**

La mesure de la pression artérielle distale a été effectuée au niveau des artères tibiales postérieures et pédieuses à l'aide d'une sonde doppler et d'un brassard positionné au niveau du membre inférieur, juste au dessus de la cheville. Ces mesures sont effectuées sur le membre inférieur droit puis gauche. Les six mesures (pression artérielle humérale, tibiale postérieure, pédieuse, droites et gauches). Selon les recommandations de l'ANAES<sup>205</sup>, les calculs des IPS renaient la pression la plus élevée de chaque membre inférieur rapportée à la pression la plus élevée de chaque membre supérieur.

La mesure de la sténose a été réalisée par analyse vélocimétrique. Le pic systolique de vélocité maximale (VMS) et la vélocité maximale en fin de diastole (VTD) ont été enregistrés en Doppler pulsé à deux niveaux<sup>206,207</sup> :

- en amont, dans le tiers distal de la carotide primitive homolatérale (2 à 3 cm en dessous de la bifurcation)
- en aval, dans la carotide interne post-sténotique au site le plus serré de la sténose.

Ces quatre mesures doppler ont été recueillies à droite et à gauche. En cas de sténose de la carotide primitive, la VMS et la VMD ont été enregistrées en amont de la sténose de la carotide primitive et au site le plus serré de la sténose. Le pourcentage de sténose a été calculé automatiquement par l'ordinateur (calcul des rapports carotidiens et sites d'échantillonnage prédéfinis par un protocole basé sur les recommandations de la conférence de consensus de 2003<sup>206,207</sup>).

Les plaques étaient définies par une lésion focale hyperéchogène par comparaison aux segments artériels adjacents, ou une protrusion intraluminaire pouvant être partiellement calcifiées ou totalement calcifiées, ou une épaisseur intima-média

supérieur à 1,2mm. La présence de plaques a été recherchée au niveau des carotides communes, internes, externes, droites et gauches (bulbe carotidien inclus) et au niveau des artères fémorales (bifurcations fémorales inclus).

L'épaisseur Intima-média a été mesurée au niveau du mur postérieur de la carotide commune droite et gauche. Douze mesures ont été réalisées: soit trois points dans 2 sites différents (segments proximal et moyen) pour chaque carotide commune. La moyenne de ces douze mesures a été utilisée comme valeur référence pour les analyses statistiques. La mesure de diamètre de l'aorte abdominale correspondait au diamètre antéropostérieur maximal externe (adventice-adventice) mesuré sur une section circulaire stricte en coupe transversale. La mesure retenue sera la moyenne de 2 à 3 mesures.

## 9. Suivi des patients

### *Evénements étudiés au cours du suivi*

- 1. Survenue d'une pathologie cardio-vasculaire : cas incidents d'infarctus du myocarde, d'autre syndrome coronaire aigu, d'angor stable, d'accident vasculaire cérébral ischémique
- 2. Décès de cause cardio-vasculaire
- 3. Décès du patient, quelle qu'en soit la cause
- 4. Exploration angiocoronarographique avec ou sans geste de revascularisation
- 5. Hospitalisation pour douleur thoracique

### *Validation des cas*

Chaque fois qu'un événement a été déclaré, une enquête complémentaire a été réalisée auprès du médecin ou de l'établissement ayant pris en charge cet événement, afin de pouvoir valider les cas d'après les critères suivants (les critères de codage pour les cardiopathies ischémiques sont ceux du medical committee coding for PRIME study)<sup>208</sup> :

- Infarctus du myocarde : onde Q récente ou autre aspect électrique typique de nécrose récent ou symptômes (typiques ou atypiques) et ischémie récente à l'ECG et enzymes supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale ou Preuve post-mortem d'infarctus ou de thrombose récent.
- Angor : Douleur angineuse et coronarographie positive (sténose>50%) ou scintigraphie myocardique positive (si pas de coronarographie) ou épreuve d'effort positive (si pas de coronarographie et pas de scintigraphie) ou modifications de l'ECG de repos. Cette définition comprend donc les angors stables et les syndromes coronaïres aigus sans sus-décalage ni élévation des enzymes.
- Accident vasculaire cérébral : un des deux critères suivants (d'après les critères de l'American Heart Association)<sup>209</sup> : début des symptômes remontant à moins de 48 h et confirmation clinique d'une perturbation focalisée ou globale de la fonction cérébrale durant plus de 24 heures ou scanner cérébral montrant des signes d'infarctus cérébral ou d'hémorragie intracérébrale
- Accident ischémique transitoire<sup>209</sup> : apparition brutale de signes cliniques de perturbation globale ou focalisée de la fonction cérébrale, durant moins de 24 heures.

- décès d'origine cardio-vasculaire : décès accompagnant un événement cardio-vasculaire documenté
- mort subite cardiovasculaire : décès survenu moins d'une heure après l'apparition de symptômes cardiovasculaires

### ***Définition des Evénements Coronaires***

L'événement composite utilisé dans l'analyse de survie principale était l'ensemble des « événements coronaire ». Ces événements regroupent les infarctus du myocarde, les syndromes coronaires aigus, les angors stables, les morts subites et les décès d'origine cardiaque. Les événements ont tous été confirmés par une commission de validation composée d'experts.

### ***Modalités du suivi***

Les médecins traitants des patients ont été invités à répondre par téléphone à un questionnaire concernant leur patient. En cas de non-réponse ou de souhait du médecin, ce questionnaire a été rempli par courrier. Si le médecin n'avait pas de nouvelles du patient, le patient a été contacté directement par téléphone, puis par courrier en cas de non-réponse ou de souhait de sa part. Aucune nouvelle n'a été prise en compte après la date de point. Une analyse de survie et un calcul du temps de participation des sujets a été réalisé pour chaque type d'événement. Pour l'analyse de survie principale, le temps de participation à l'étude a été défini pour chaque sujet comme le temps écoulé entre la date de l'inclusion et : la date de l'événement pour les sujets ayant présenté un événement coronaire ou la date des dernières nouvelles pour les sujets censurés (exclus vivants, perdus de vue ou décédés de cause non cardiovasculaire).

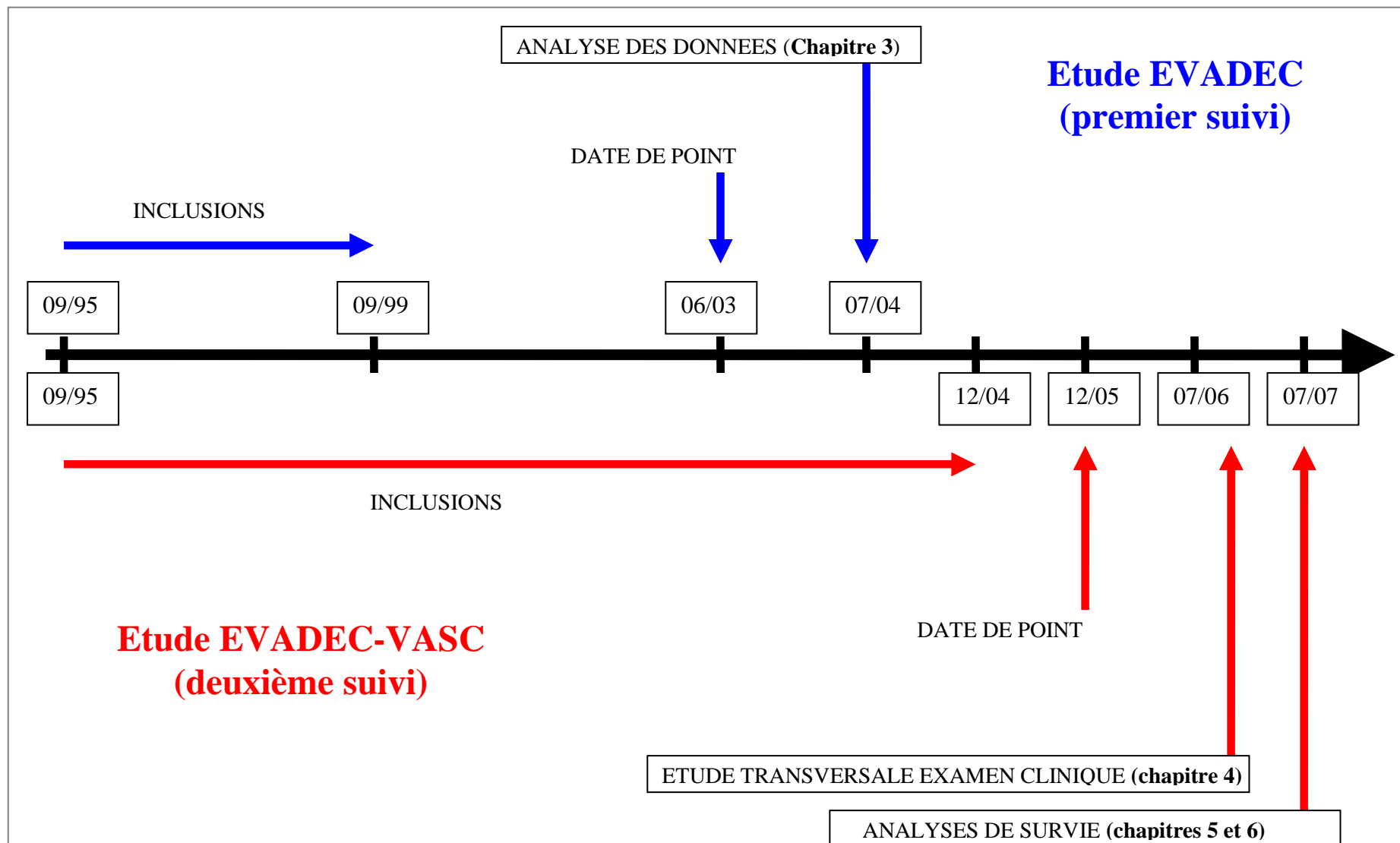
## **10. Chronologie des travaux**

La chronologie des différents travaux réalisés autour des études EVADEC pour répondre aux quatre objectifs formulés est présentée dans la figure 18.

Le premier suivi a concerné une cohorte composée des 1189 premiers sujets, inclus entre 1995 et 1999, avec date de point en 2003. Ce suivi a fait l'objet d'un financement par l'appel d'offre local du CHU et a donné lieu à une publication originale sur la valeur pronostique de l'épreuve d'effort présentée au chapitre 3.

Le deuxième suivi a concerné une cohorte composée des 3034 premiers sujets, inclus entre 1995 et 2004, avec date de point en décembre 2005. Cet échantillon a fait l'objet d'une étude transversale concernant la valeur de l'examen clinique (chapitre 4), d'une étude de survie sur la valeur pronostique de l'écho-doppler artériel (chapitre 5) et enfin d'une étude de survie concernant la valeur pronostique additionnelle intégrée de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel (chapitre 6).

Figure 18 : Chronologie de réalisation des études EVADEC et EVADEC-VASC dont les résultats sont présentés aux chapitres 5, 6, 7, 8



# Chapitre 3 : Utilité pronostique de l'épreuve d'effort

---

## 1. Objectif spécifique

L'objectif de ce travail était d'étudier la valeur pronostique de l'épreuve d'effort pour la prédiction du risque de premier événement coronaire.

## 2. Composition de la cohorte

La cohorte comprenait 1250 adultes asymptomatiques. Les inclusions ont eu lieu du 27/09/95 au 13/09/99. Le suivi s'est achevé le 1<sup>er</sup> février 2004 (date de point). La méthodologie du suivi a été décrite au chapitre précédent. Parmi les 1250 patients inclus, 21 ont été exclus du fait de la découverte lors du suivi d'antécédents coronariens antérieurs à l'inclusion. Vingt trois sujets ont été exclus pour Hypertrophie Ventriculaire Gauche ou aspect de séquelle d'infarctus sur l'ECG de base. De plus, 17 sujets ont été exclus car ils avaient pris un traitement bêta-bloquant le jour de l'EE. Après ces exclusions, 1189 sujets étaient éligibles. Au terme du suivi, 138 sujets (11%) ont été perdus de vue et 1051 sujets ont donc été inclus dans l'analyse de survie. Le temps de suivi moyen était de 6 ans ( $\pm 1,07$ ).

## 3. Nombre de sujets nécessaire

Nous nous sommes basés sur les données de la littérature suivantes : une proportion d'épreuves d'effort positives dans un échantillon de patients asymptomatiques à haut risque de 10%<sup>86</sup> (le ratio des effectifs des deux groupes était donc égal à 9) et une incidence des événements coronariens à 5 ans de 3% dans le groupe ayant une épreuve d'effort négative<sup>208</sup>. Le risque relatif d'événement coronaire pour les sujets ayant une épreuve d'effort positive varie entre 3,8 et 6 selon les études<sup>86-88</sup>. Considérant un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%, nous avons déterminé, en formulation unilatérale, le nombre de sujets nécessaires pour la comparaison de deux courbes de survie par le test du Log-Rank<sup>210</sup>. Ce calcul a été effectué pour permettre la mise en évidence d'une différence d'incidence des événements coronariens de 7% entre le groupe « épreuve d'effort positive » et le groupe « épreuve d'effort négative » (incidence dans le groupe épreuve d'effort négative : 3% à 5 ans ; incidence dans le groupe épreuve d'effort positive : 10% à 5 ans). Dans ces conditions, il fallait inclure au minimum 1250 sujets, c'est à dire : 125 sujets dans le groupe « épreuve d'effort positive » et 1125 sujets dans le groupe « épreuve d'effort négative ».

## 4. Analyse statistique

**Tests usuels**

Les moyennes sont données avec leur écart type. Les taux d'incidence et de mortalité sont donnés pour 1000 personnes.années. Les risques relatifs ont été calculés comme le rapport de 2 incidences instantanées. Leur intervalle de confiance à 95% a été calculé. Les associations entre les facteurs de risque et le résultat de l'EE ont été recherchées par les tests du Chi<sup>2</sup> de Pearson (cas de 2 variables qualitatives), les tests de Student ou de Mann et Whitney (cas de 2 moyennes), l'analyse de variance ou le test de Kruskal et Wallis (cas de plus de 2 moyennes). En cas de comparaison de plusieurs moyennes, elles ont été comparées 2 à 2 à l'aide du test de Scheffé. Les tests non paramétriques ont été utilisés lorsque les variables n'étaient pas distribuées normalement ou en cas d'hétérogénéité des variances.

**Recherche d'association entre résultat de l'EE et survenue d'événements coronaires**

La fonction de survie correspondant à l'incidence des différents événements a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les associations entre les différents facteurs de risque et la survie sans événement coronaire ont été recherchés en analyse univariée par des tests du Log Rank et du Log Rank pondéré de Gehan-Wilcoxon. L'incidence des événements coronaires selon les résultats de l'épreuve d'effort a également été comparée en analyse non paramétrique univariée par le test du Log-Rank. En analyse multivariée, le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour établir les risques relatifs (hazard ratios) d'événement coronaire associés à certaines covariables et leur intervalle de confiance à 95%. Nous avons utilisé une procédure pas à pas descendante. Le seuil de significativité utilisé pour l'introduction des variables dans le modèle initial était  $p=0,15$ . Le seuil de sortie était  $p=0,05$ . Les variables testées étaient les facteurs de risque majeurs et le résultat de l'EE. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement par étude de la fonction  $\ln(-\ln(S(t)))$ , comparaison du Log Rank brut au Log Rank pondéré de Wilcoxon, et introduction dans le modèle de Cox d'une covariable dépendante du temps (produit de la variable étudiée et du Log du temps de participation en mois). Des modèles de Cox stratifiés à une covariable ont été réalisés pour évaluer les interactions entre les facteurs de risque majeurs et les résultats de l'EE.

**Recherche des anomalies de l'EE les plus prédictives de la survenue d'événement coronaire**

D'une part la survie sans événement coronaire a été comparée entre les groupes « EE normale » et « EE anormale » par le test du Log Rank, pour différentes définitions de l'EE anormale. D'autre part, les valeurs Prédictives Positives et Négatives de différentes définitions d'une épreuve d'effort anormale (VPP(t) et VPN(t)) ont été déterminées comme des fonctions du temps par la méthode de Kaplan Meier. La VPP(t) a été définie comme la probabilité de présenter un événement coronaire avant un temps  $t$  en ayant une EE positive. La VPN(t) a été définie comme la probabilité de ne pas présenter d'ECM au temps  $t$  en ayant une EE négative<sup>211</sup>. Une analyse de sensibilité/spécificité a également été réalisé pour les sujets ayant présenté un événement avant 5 ans ou vivants sans événement à 5 ans.

**Apport pronostique de l'EE**

L'apport de l'EE à la prédiction du risque a été déterminé par comparaison de la vraisemblance obtenue par 2 modèles emboîtés : le premier modèle contenait les facteurs de risque associés en analyse multivariée et le second modèle contenait les facteurs de risque + le résultat de l'EE. Les Chi<sup>2</sup> correspondant aux tests du rapport de vraisemblance entre ces différents modèles ont été calculés.

### ***Choix des groupes à risque où l'EE a la meilleure valeur pronostique***

Le choix du seuil de risque au delà duquel la prédictivité de l'EE est optimale a été déterminée de façon empirique de façon à maximiser la statistique du Log Rank testant l'association entre EE anormale et survenue d'événement coronaire. Nous avons utilisé dans notre étude pour déterminer le risque cardiovasculaire absolu les formules de Framingham<sup>51</sup> et du projet Européen SCORE<sup>65</sup>. En effet, nous avons estimé préférable d'utiliser des formules de risque déjà connues et familières aux médecins plutôt que le modèle de Cox propre à la cohorte EVADEC. Le projet SCORE comprend 2 formules de calcul : une pour les pays à forte incidence et une pour les pays à faible incidence de cardiopathies ischémiques. En dépit du risque important a priori des sujets de notre échantillon, nous avons utilisé la formule pour pays à faible incidence, puisque nos sujets sont issus d'une telle population. Nous avons voulu déterminer si le modèle de calcul du risque utilisé était adapté à nos données. Nous n'avons pas utilisé pour cela le modèle européen SCORE car celui ci ne prédit que les événements fatals, peu nombreux dans notre étude. Pour les sujets ayant atteint 5 ans de suivi, nous avons donc comparé le nombre d'événements prédits par le modèle de Framingham au nombre d'événements observés dans la cohorte. Nous avons calculé dans un premier temps le risque à 10 ans, puis divisé par 2 pour obtenir le risque à 5 ans. Cette estimation pourrait surestimer le risque à 5 ans, mais il a été démontré à partir de la cohorte PROCAM que le risque à 10 ans est quasiment égal à la moitié du risque à 10 ans pour un âge et des facteurs de risque donnés<sup>64</sup>. Le nombre d'événement prédit a été calculé dans chaque quartile de risque comme la somme des risques absolus individuels.<sup>212</sup>. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Epi-Info 6.04 et analysées grâce aux logiciels STATA<sup>®</sup> 7.0 et SAS<sup>®</sup> 8.2 pour le calcul des PVE.

## **5. Résultats**

### **5.1. Caractéristiques de base des sujets**

La description des caractéristiques des 1189 sujets éligibles après les exclusions, comprenant la prévalence des facteurs de risque majeurs est donnée dans le Tableau 7. L'échantillon incluait des sujets âgés de 18 à 79 ans, dont plus d'un tiers de femmes. Plus de la moitié des patients étaient dyslipidémiques, plus de la moitié étaient hypertendus, un quart étaient fumeurs, un quart avaient des antécédents familiaux, 20% environ étaient obèses, 1 sur 10 était diabétique. Trois quarts des patients avaient au moins 2 facteurs de risque majeurs. Une comparaison des 1051 sujets éligibles inclus dans l'analyse de survie aux 138 sujets perdus de vue a été réalisée (Tableau 8). Les perdus de vue étaient en moyenne plus jeunes et plus souvent fumeurs. Il n'existait pas de différence significative pour les autres facteurs de risque (sexe, pression artérielle, cholestérol total, glycémie), ni pour le risque absolu de Framingham. De plus, un taux comparable d'épreuves d'effort positives était retrouvé dans les 2 groupes.

## 5.2. Ischémie silencieuse lors de l'Epreuve d'effort

Les résultats cliniques et électriques des EE pratiquées chez les 1189 patients éligibles sont donnés au Tableau 9. Les EE ont été pratiquées sur cycloergomètre dans 70% des cas et sur tapis roulant dans les 30% restants. Plus de 90% des EE étaient maximales (plus de 85% la FMT atteints). L'EE était positive d'après la définition principale adoptée dans 8,3% des cas et 7% des EE ont été classées « douteuses ». Au total, 21% des EE pratiquées présentaient au moins une anomalie clinique, tensionnelle, ischémique ou rythmique codable, telles que définies dans les méthodes.

**Tableau 7 : Caractéristiques de base des 1189 sujets éligibles**

		étendue
<b>Age</b> (années)	51,1 ± 10,4	18,5-79,4
<b>Femmes</b> (%)	422 (35,5)	
<b>Pression artérielle</b> (mm Hg)		
- systolique	140,7 ± 17,7	100-206
- diastolique	84,9 ± 9,3	57-129
<b>Traitement antihypertenseur</b> (%)	218 (18,3)	
<b>HTA</b> (140/90 mmHg) (%)		
- Traitée contrôlée	61 (5,1)	
- Traitée non contrôlée	157 (13,2)	
- Non traitée	432 (36,3)	
- Total	650 (54,7)	
<b>Glycémie</b> (g/l)	1,00 ± 0,24	0,54-8,40
<b>Diabète</b> ≥1,26 g/l ou traitement (%)	136 (11,4)	
<b>Traitement antidiabétique</b> (%)	61 (5,1)	
<b>IMC</b>		
- Quantitatif (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 4,5	16,3-51,7
- ≥ 27	447 (37,6)	
- ≥ 30	222 (18,7)	
<b>Tour de taille</b>		
- Quantitatif (cm)	91,3 ± 12,6	58-138
- ≥ 102 hommes ; ≥88 femmes	675 (56,7)	
<b>Taille / Hanche</b>		
- Quantitatif (cm)	0,92 ± 0,08	0,63-1,16
- ≥ 1 hommes ; ≥ 0,90 femmes	363 (30,5)	
<b>Tabagisme actif</b> (%)	306 (25,7)	
<b>Antécédents familiaux<sup>1</sup></b> (%)	300 (25,2)	
<b>Cholestérol</b>		
- total (g/l)	2,47 ± 48	1,15-5,30
- LDL (g/l)	1,66 ± 0,44	0,3-4,58
- LDL >1,90 g/l	306 (25,7)	
- LDL >1,60 g/l	615 (51,7)	
- LDL >1,30 g/l	934 (78,6)	
- HDL (g/l)	0,51 ± 0,16	0,05-1,26
- HDL <0,35 g/l	175 (14,7)	
- HDL <0,40 (hommes) ; 0,50 (femmes)	385 (32,4)	
<b>Lp(a)</b> (g/l)	0,33 ± 0,42	0,02-4,17
<b>Triglycérides</b>		
- Quantitatif (g/l)	1,52 ± 1,23	0,33-15,1



- TG>2,00 g/l	229 (19,3)	
- TG>1,50g/l	388 (32,6)	
<b>Type dyslipidémie</b> (% des sujets non traités)		
- pas de dyslipidémie	207 (27,7)	
- hypo-alpha isolée	89 (11,9)	
- hyper-cholestérolémie	313 (41,9)	
- mixte	95 (12,7)	
- hyperTG	43 (5,8)	
<b>Traitement hypolipémiant</b> (%)	442 (37,2)	
<b>FC de repos</b> (bpm)	67,6 ± 11,1	41-127
<b>Activité physique intense au – 1 fois/sem</b> (%)	202 (16,7)	
<b>Niveau d'éducation</b>		
- primaire	236 (19,9)	
- secondaire	547 (46,1)	
- supérieur	404 (34,0)	
<b>Ménopause</b> (% des femmes)	262 (62,1)	
<b>Traitement hormonal</b> (% des femmes ménopausées)	113 (43,1)	
<b>2 Facteurs de risque majeurs ou plus</b> <sup>1</sup> (%)	924 (77,7)	
<b>Alcool</b> (g/j)	27 ± 32	0-237

1 : Facteurs de risque comptabilisés : HTA (160/95 ou traitement) ; diabète (1,26 g/l ou traitement) ; ldl (1,60 g/l ou traitement) ; tabagisme actif ; HDL<0,40 g/l chez les hommes /0,60 g/l chez les femmes ; antécédents familiaux (<55 ans chez les hommes / 65 ans chez les femmes) ; âge>45 ans chez les hommes / 55 ans chez les femmes

### 5.3. Facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose selon les résultats de l'EE

Parmi les 1051 sujets inclus dans l'analyse principale, 8,5% ont présenté une EE positive. Nous avons comparé les facteurs de risque des sujets ayant une EE positive d'après la définition principale à ceux des sujets ayant une EE négative (Tableau 10). Les patients ayant une EE positive étaient en moyenne plus âgés et étaient plus souvent des femmes. Hormis l'âge, aucun facteur de risque n'était plus fréquemment rencontré chez les EE positives. Le nombre cumulé de facteurs de risque n'était pas non plus différent. En revanche, le risque de Framingham était plus élevé chez les EE positives, mais nous savons que celui-ci est fortement influencé par l'âge.

### 5.4. Evénements survenus pendant le suivi

Au cours du suivi, nous avons enregistré 18 décès dont 6 décès cardiovasculaires, 15 IDM non fatals, 13 Angors et 6 AVC (Tableau 11). L'incidence des événements coronaires était de 5,5 /1000 PA (7,18 /1000 PA chez les hommes et 1,63 /1000 PA chez les femmes). Les patients sous hypolipémiant étaient significativement plus nombreux au terme du suivi qu'à l'inclusion. Les proportions de patients sous antihypertenseurs ou antidiabétiques au départ et à l'arrivée étaient comparables. Soixante-trois patients ont été coronarographiés, dont 37% sur indication directe du médecin du CDPA. Les gestes de revascularisation (angioplastie, stenting ou pontage) étaient également observés 4 fois plus souvent chez les EE positives.

**Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des 1051 sujets éligibles inclus dans l'analyse de survie et des 138 perdus de vue**

	Sujets inclus N=1051	Sujets Perdus de vue N=138	P=
<b>Age</b> (années)	51,6 ± 10,3	46,6 ± 10,9	<0,001
<b>Femmes</b> (%)	35,2	32,0	NS
<b>PAS</b> (mm Hg)	140,8 ± 17,8	139,9 ± 17,7	NS
<b>PAD</b> (mm Hg)	84,9 ± 9,2	84,8 ± 10,4	NS
<b>Glycémie</b> (g/l)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	NS
<b>Cholestérol Total</b> (g/l)	2,47 ± 0,48	2,47 ± 0,50	NS
<b>Tabagisme actif</b> (%)	24,5	36,9	0,001
<b>Score de Framingham</b> (% à 10 ans)	12,1 ± 8,7	11,2 ± 8,0	NS
<b>Pourcentage de la FMT atteint</b> (%)	96,8 ± 8,2	97,0 ± 6,9	NS
<b>EE positive</b> (%) <sup>1</sup>	8,5	7,3	NS
<b>EE douteuse</b> (%) <sup>2</sup>	7,3	6,2	NS

1 : Sous décalage ≥ 1 mm horizontal ou descendant

2 : Douleur thoracique à l'effort ou sous décalage ascendant > 2 mm ou BBG/BBB effort ou ESV avec phénomènes répétitifs ou inversion de 2 ondes T

**Tableau 9 : Prévalence des anomalies survenues pendant l'Epreuve d'Effort**

<b>Durée de l'épreuve</b> (min)	11,4 ± 3,4	3-27
<b>Anomalie du profil tensionnel</b> <sup>1</sup> (%)	154 (13,0)	
<b>Positivité clinique</b> (%)	11 (0,9)	
<b>Fréquence cardiaque maximale</b> (bpm)	164 ± 17	94-200
<b>Pourcentage FMT</b>	96,8 ± 8,1	53-126
<b>Trouble du rythme à l'effort</b> (%)	89 (7,5)	
<b>BCBG ou BCBD à l'effort</b> (%)	12 (1,0)	
<b>Sous décalage ST ≥ 1mm</b>	192 (16,1)	
- entre 1 et 2 mm	107 (9)	
* Ascendant (%)	63 (5,3)	
* Horizontal (%)	32 (2,7)	
* Descendant (%)	12 (1,0)	
- supérieur à 2mm	85 (7,2)	
* Ascendant (%)	30 (2,5)	
* Horizontal (%)	35 (2,9)	
* Descendant (%)	20 (1,7)	
<b>Résultat de l'Epreuve d'effort</b>		
- Normale <sup>2</sup> (%)	1008 (84,8)	
- Douteuse <sup>3</sup> (%)	82 (6,9)	
- Anormale <sup>4</sup> (%)	99 (8,3)	

1 : anomalie du profil tensionnel : PAS > 230 mmHg ; PAD > 110 mmHg ; chute de la PAS de 30 mmHg en cours d'épreuve

2 : ni 3 ni 4

3 : Douleur thoracique à l'effort ou sous décalage ascendant > 2 mm ou BBG/BBB effort ou ESV avec phénomènes répétitifs ou inversion de 2 ondes T

4 : Sous décalage ≥ 1 mm horizontal ou descendant

**Tableau 10 : Répartition des facteurs de risque et des paramètres d'effort selon le résultat de l'épreuve d'effort pour les 1051 sujets inclus dans l'analyse de survie**

	EE Normale n=962	EE Anormale <sup>1</sup> n=89	Total N=1051	P=
<b>Age</b> (années)	51,2 ± 10,4	55,8 ± 8,8	51,6 ± 10,3	<0,001
<b>Age</b> >45 ans hommes ; 55 ans femmes	60,2	76,4	63,1	0,003
<b>Femmes</b> (%)	35,2	44,9	36,1	0,06
<b>HTA</b>				
- PAS (mm Hg)	141 ± 17,8	141 ± 17,8	141 ± 17,8	NS
- PAD (mm Hg)	85 ± 9	85 ± 10	85 ± 9,1	NS
- TA ≥ 160/95 mmHg (%)	33,0	33,7	33,0	NS
- patients sous traitement (%)	18,7	22,5	19,0	NS
- hypertensions contrôlées (%)	11,2	15,7	11,6	NS
<b>Diabète</b>				
- glycémie (g/l)	1,00 ± 0,24	1,04 ± 0,30	1,00 ± 0,24	NS
- glycémie ≥ 1,26 g/l (%)	10,7	13,5	11,0	NS
- patients sous traitement (%)	4,4	5,6	4,5	NS
<b>Surpoids</b> (%)	18,1	20,2	18,3	NS
<b>Obésité</b> (%)	18,4	19,1	18,5	NS
<b>Tabagisme</b> actif (%)	24,5	21,4	24,3	NS
<b>Dyslipidémie</b> (%)				
- CT (g/l)	2,47 ± 0,47	2,46 ± 0,54	2,47 ± 0,58	NS
- LDL (g/l)	1,66 ± 0,44	1,62 ± 0,50	1,66 ± 0,44	NS
- HDL (g/l)	0,51 ± 0,16	0,51 ± 0,18	0,51 ± 0,16	NS
- TG (g/l)	1,49 ± 1,14	1,48 ± 0,92	1,49 ± 1,12	NS
- patients sous traitement (%)	38,1	38,2	38,1	NS
- HDL < 0,40 g/l (H) / 0,50 (F)	31,1	39,3	31,8	NS
- LDL > 1,60 g/l	51,4	57,3	51,9	NS
- Lp(a)	0,33 ± 0,423	0,28 ± 0,33	0,33 ± 0,42	NS
<b>FC de repos</b> (bpm)	67,4 ± 10,1	66,1 ± 12,3	67,3 ± 11,0	NS
<b>Anomalie de l'ECG</b> de repos (%)	2,5	3,4	2,6	NS
<b>Activité physique</b> (%)	17,7	11,2	17,1	NS
<b>Bas niveau d'éducation</b> (%)	19,3	25,8	19,8	NS
<b>Alcool</b> (g/j; médiane)	15,0	15,0	15,0	NS
<b>Antécédents familiaux</b> (%)	24,7	27,0	25,0	NS
<b>Facteurs de risque majeurs</b> (n) <sup>2</sup>				
2 Facteurs de risque ou + (%)	2,4 ± 1,2	2,7 ± 1,4	2,4 ± 1,2	NS
<b>Risque de framing</b> , 10 ans (moy,med)	77,6	78,6	77,6	NS
<b>Risque de l'ESC</b> à 10 ans (moy,med)	12,1 , 10,4	14,7, 11,4	12,3, 10,4	0,002
	2,41, 1,25	3,12, 1,72	2,47, 1,31	0,005
<b>Durée de l'épreuve</b> (min)	11,5 ± 3,4	10,2 ± 2,8	11,4 ± 3,4	<0,001
<b>Pourcentage FMT</b> atteint	96,8 ± 8,3	96,1 ± 7,8	96,7 ± 8,2	NS
<b>Anomalie du profil</b> tensionnel (%)	13,3	5,6	12,8	0,07
<b>Fréquence cardiaque</b> maximale (bpm)	163 ± 17	158 ± 16	163 ± 17	0,003
<b>Trouble du rythme</b> à l'effort (%)	8,0	4,6	7,8	NS

1 : EE anormale définie par : sous décalage horizontal ou descendant &gt;1mm dans 2 dérivation

2 : FDR pris en compte : Age &gt;45/55 ; LDL &gt; 1,60 ou traitement ; HDL &lt; 0,40/0,50 ; ATCD familiaux ; glycémie &gt; 1,26 g/l ou traitement ; HTA 160/95 mm Hg ou traitement ; tabagisme actif

**Tableau 11 : Evénements recueillis au cours du suivi des 1051 sujets**

	<b>EE Normale n=962</b>	<b>EE Anormale n=89</b>	<b>Total n= 1051</b>	<b>P=</b>
<b>Suivi moyen</b> (années)	5,96 +/- 1,08	6,18 +/- 1,09	5,98 +/- 1,08	0,06
<b>Décès</b> (/1000 PA)	17 (3,0)	1 (1,8)	18 (2,9)	NS
Dont décès de cause cardiovasculaire	6 (1,0)	0 (0,0)	6 (0,9)	NS
<b>IDM non fatals</b> (/1000 PA)	13 (2,3)	2 (3,7)	18 (2,4)	NS
<b>Angor</b> (/1000 PA)	9 (1,6)	4 (7,5)	13 (2,1)	0,02
<b>AVC</b> (/1000 PA)	6 (1,1)	0 (0,0)	6 (0,9)	NS
<b>ECM</b> (/1000 PA)	28 (4,9)	6 (11,4)	34 (5,5)	0,05
<b>Coronarographie au cours du suivi</b> (/1000 PA)				
seule sans geste de revascularisation	19 (3,3)	16 (29,1)	35 (5,5)	NS
avec revascularisation <sup>1</sup>	20 (3,5)	8 (14,5)	28 (4,5)	NS
total	39 (6,8)	24 (43,6)	63 (10,0)	<0,001
<b>Coronarographie « indiquée » par le CDPA<sup>2</sup></b> (/1000 PA)	5 (0,9)	18 (32,7)	23 (3,7)	<0,001
<b>Traitement antidiabétique fin de suivi</b> (%)	69 (7,2)	7 (7,9)	76 (7,2)	NS
<b>Anti-hypertenseur fin de suivi</b> (%)	209 (21,7)	30 (33,7)	239 (22,7)	0,01
<b>Hypolipémiant fin de suivi</b> (%)	487 (50,6)	40 (44,9)	527 (50,1)	NS

1 : Angioplastie, stent ou pontage

2 : Coronarographie réalisée au décours de la journée au CDPA, sur indication du cardiologue du CDPA

Comparés aux patients ayant une EE positive sans coronarographie immédiate, les patients avec EE positive et indication directe d'une coronarographie par le médecin du CDPA étaient plus souvent des hommes et présentaient des critères de positivité plus francs : un sous-décalage plus ample et plus souvent descendant (Tableau 12). Ces sujets avaient également une incidence des événements coronaires et des procédures de revascularisation plus importante que les sujets avec EE positive sans coronarographie immédiate ou EE négative.

**Tableau 12 : Comparaison des sujets ayant eu une EE positive, selon qu'elle a donné lieu à l'indication d'une coronarographie ou non**

	EE positive avec Coro de dépistage « prescrite » par le CDPA N=18	EE positive sans Coro de dépistage « prescrite » par le CDPA N=71	EE Négative N=962	P*
Femmes (%)	16,7	50,9	35,2	0,01
Age (années)	58,2 ± 8,1	55,3 ± 9,3	51,2 ± 10,4	NS
PAS repos (mmHg)	143 ± 12,0	142 ± 19,6	141 ± 17,8	NS
PAD repos (mmHg)	86 ± 6,2	85 ± 11,0	85 ± 9,1	NS
Glycémie (g/l)	5,9 ± 2,2	5,8 ± 1,5	5,5 ± 1,3	NS
Cholestérol Total (g/l)	2,32 ± 0,5	2,47 ± 0,6	2,47 ± 0,5	NS
HDL cholestérol (g/l)	0,46 ± 0,15	0,50 ± 0,17	0,51 ± 0,16	NS
Lp(a) (g/l)	0,28 ± 0,32	0,27 ± 0,34	0,33 ± 0,43	NS
FC repos (bpm)	62 ± 12	67 ± 13	67 ± 11	NS
Framingham a 10 ans (%)	16,7 ± 7,9	14,4 ± 10,2	12,1 ± 8,4	NS
Pourcentage de la FMT (%)	95,4 ± 7,1	96,9 ± 7,2	96,8 ± 8,2	NS
Sousdéc. descendant (%)	50	30,5	0	<0,001
Amplitude du sousdéc. (mm)	2,54 ± 0,96	1,91 ± 0,7	0,14 ± 0,50	<0,001
Anomalie ECG de repos (%)	11,1	1,7	2,5	NS
PAS acmé (mmHg)	204 ± 21	197 ± 21	199 ± 28	NS
PAD acmé (mmHg)	94 ± 11	89 ± 11	89 ± 13	NS
Positivité clinique (%)	0,0	8,47	0,52	-
ECM (/1000 PA)	32,3	8,3	4,9	0,05
Revascularisation (%)	27,8	5,1	2,1	0,006

#### 5.4. Association entre l'Epreuve d'Effort et la survenue d'événements coronaires

En analyse de survie bivariée sur l'ensemble de l'échantillon (Tableau 13), l'EE positive était significativement associée à la survenue d'angors. La capacité à l'effort, étudiée sous la forme du pourcentage de la FMT atteint, était quant à elle prédictive des événements fatals, et non des coronaropathies stables. Le score de Framingham était associé à la survenue de décès toutes causes, d'angors et d'AVC. Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans angor/IDM ou sans ECM associées au résultat de l'EE selon les critères classiques sont représentées Figures 19 et 20. Elles illustrent le fait que la différence d'incidence des événements coronaires observée est dans notre étude aussi principalement due aux angors stables et instables. Cette définition classique de l'EE positive semble donc être prédictive de la survenue d'angors dans les premières années qui suivent sa réalisation. En outre, une variabilité de la fréquence cardiaque entre le repos et l'effort inférieure à 100 bpm (médiane) était associée à la survenue d'événements coronaires.

**Tableau 13 : Incidence et risques relatifs univariés de survenue des différents événements étudiés, pour différentes définitions de la positivité de l'épreuve d'effort**

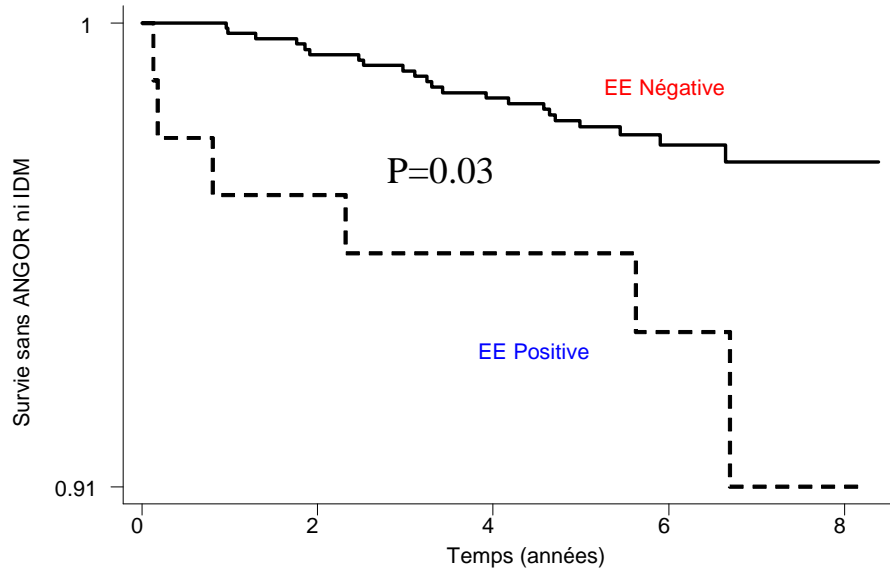
	<b>DC</b> (n=18)	<b>IDM NF</b> (n=15)	<b>IDMNF</b> <b>+Angor</b> (n=28)	<b>IDMNF</b> <b>+Angor+DCV</b> (n=34)
<b>Temps de participation moyen (an.)</b>	5,98	5,94	5,90	5,90
<b>Sujets à risque (personnes.années)</b>	6286	6241	6196	6196
<b>Taux d'incidence (/1000 PA)</b>	2,9	2,4	4,5	5,5
<b>Epreuve positive <sup>1</sup></b>				
- taux d'incidence (/1000 PA)	1,8	3,7	11,4	11,4
- Risque Relatif (réf : épreuve nég)	0,61	1,62	2,95	2,31
- IC 95%	0,02-3,91	0,34-7,18	1,17-7,49	0,92-5,69
- p= (Log Rank)	0,80	0,52	0,03	0,08
<b>Epreuve douteuse <sup>2</sup></b>				
- taux d'incidence (/1000 PA)	2,1	3,2	6,4	8,5
- Risque Relatif (réf : épreuve nég)	0,71	1,87	1,47	1,63
- IC 95%	0,02-4,56	0,21-8,26	0,28-4,80	0,41-4,62
- p= (Log Rank)	0,90	0,77	0,72	0,40
<b>Pourcentage de la FMT atteint dans le quartile inférieur (&lt;94%)</b>				
- taux d'incidence (/1000 PA)	5,4	4,1	6,2	8,3
- Risque Relatif (réf : quartiles 2,3,4)	2,59	2,17	1,55	1,77
- IC 95%	1,10-7,28	0,66-6,83	0,61-3,58	1,01-3,75
- p= (Log Rank)	0,02	0,14	0,28	0,05
<b>Score de Framingham dans le quartile supérieur (&gt;17%)</b>				
- taux d'incidence (/1000 PA)	9,6	3,2	8,6	12,6
- Risque Relatif (réf : quartiles 1,2,3)	15,1	1,52	2,70	3,94
- IC 95%	4,27-81,4	0,41-4,89	1,18-6,06	1,90-8,32
- p= (Log Rank)	<0,0001	0,44	0,001	<0,0001

**DC** = décès toutes causes ; **DCCV** = décès de cause cardiovasculaire ; **IDMNF** = IDM non fatal ; <sup>1</sup> **Epreuve positive** : Sous-décalage  $\geq 1$  mm horizontal ou descendant ; <sup>4</sup> **Epreuve douteuse** : sous décalage supérieur ou égal à 2 mm ascendant dans 2 dérivation concordantes ou inversion d'onde T à l'effort dans 2 dérivation concordantes ou Bloc de branche complet fonctionnel ou Extrasystoles ventriculaires d'effort avec phénomènes répétitifs (doublets, triplets, salves)

**Figure 19 : Survie sans Angor ou IDM selon le résultat de l'EE**

(Méthode de Kaplan-Meier)

\* sous-décalage horizontal ou descendant supérieur à 1 mm

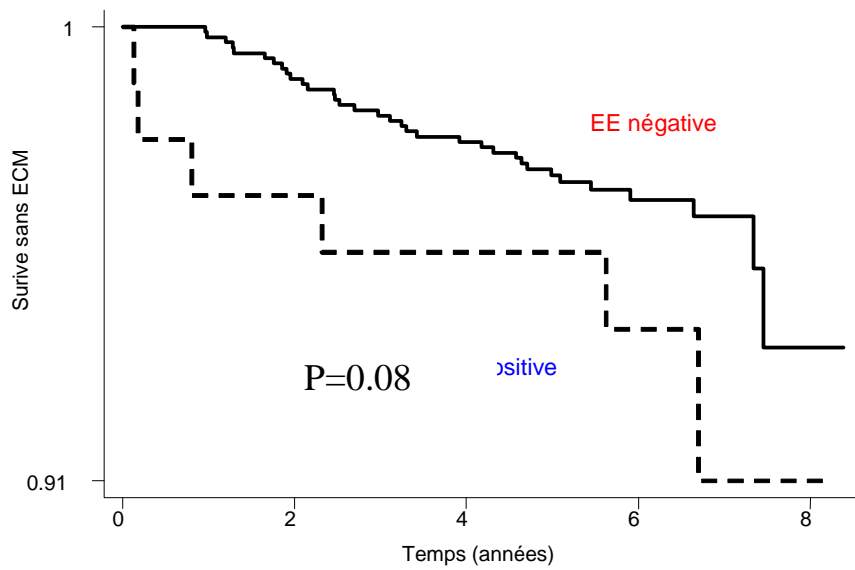


**A risque**

EE négative	962	960	954	940	920	773	467	297
EE positive	89	86	86	84	84	84	61	30

**Figure 20 : Survie sans événement coronaire selon le résultat de l'EE**

(Méthode de Kaplan-Meier)



**A risque**

EE négative	962	960	950	936	916	768	463	293
EE positive	89	86	86	84	84	84	61	30

**Tableau 14: Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire**

	UNIVARIE		
	HR	IC 95	P=
<b>Age</b> (>45 ans (hommes) ou 55ans (femmes))	3,62	1,40-9,35	0,008
<b>Sexe masculin</b>	3,28	1,27-8,47	0,01
<b>Tabagisme Actif</b>	1,90	0,95-3,79	0,07
<b>Antécédents familiaux</b>	1,41	0,69-2,90	NS
<b>HTA</b> (>160/95 mmHg ou traitement)	1,91	0,99-3,75	0,05
<b>Diabète</b> (1.26 g/l ou traitement)	1,96	0,85-4,51	NS
<b>LDL</b> > 1.60 g/l ou traitement	1,22	0,62-2,40	NS
<b>HDL</b> < 0.40 g/l (hommes) / 0.50 (femmes)	1,83	0,95-3,63	0,06
<b>IMC</b> > 27 Kg/m <sup>2</sup>	2,13	1,08-4,20	0,03
<b>Activité physique</b> (au moins 20 min par semaine)	0,30	0,69-1,21	0,09
<b>Niveau éducation</b> (II aire ou supérieur vs primaire)	0,53	0,27-1,05	0,07
<b>Alcool</b> (g/j)	1,009	1,001-1,016	0,02
<b>Nombre de Facteurs de risque<sup>1</sup></b>			0,001 **
- 0 ou 1 (réf)	1		
- 2 ou 3	3,61	0,84-15,46	0,08
- 4 ou 5	7,26	1,61-32,84	0,01
- 6 ou 7	22,42	2,03-48,01	0,01
<b>Score de Framingham</b> (pour 1% à 10 ans)	1,08	1,05-1,11	<0,001
<b>Pourcentage de la FMT</b> dans le quartile inférieur	1,74	0,86-3,51	NS
<b>Variabilité de la Fréquence Cardiaque entre repos et effort</b> inférieure à la médiane (100 bpm)	1,60	1,10-2,34	0,01
<b>Epreuve d'effort Positive<sup>2</sup></b>	2,34	0,97-5,64	0,07
<b>Epreuve d'effort Positive def. 2<sup>3</sup></b>	5,23	1,84-14,86	0,002

1 FDR pris en compte : Age >45/55 ; LDL>1,60 ou traitement ; HDL<0,40/0,50, ATCD familiaux ; glycémie >1,26 g/l ou traitement ; HTA 160/95 mm Hg ou traitement ; tabagisme actif

2 Sous décalage de ST horizontal ou descendant >= 1 mm

3 Sous décalage de ST descendant >= 1 mm

\*\* : p for trend

L'EE positive était en revanche significativement associée à la survenue d'événement coronaires après sélection de la moitié des patients qui présentaient le plus haut risque de Framingham pré-test (Tableau 15). Le seuil de risque cardiovasculaire au delà duquel l'EE positive était significativement prédictive d'événements coronaires a été choisi de manière à maximiser le Log Rank entre EE et événements coronaires (Figure 21). Le chiffre obtenu (10,4%) était également la médiane de risque de l'échantillon. Cette association entre EE et survenue d'événements coronaires chez les patients à plus haut risque était également retrouvée lorsque le nombre de facteurs de risque majeurs – et non plus le risque de Framingham - était utilisé pour sélectionner le sous-groupe à risque pré-test élevée (Tableau 16). Une autre manière de mettre en évidence le rôle pronostique des résultats de l'EE après évaluation et stratification préalable du risque a été de comparer la survie de 4 groupes de sujets d'après leur risque pré-test (Framingham supérieur ou inférieur à 10,4%) et les résultats de l'EE d'après la définition principale (Figure 22 et Tableau 17). La positivité de l'EE n'entraînait aucune différence significative de survie chez les sujets à bas risque. En revanche chez les sujets à haut risque, le risque d'événements coronaires était 3 fois supérieur en cas d'EE positive, que



le risque soit évalué par la formule de Framingham ou par le nombre de facteurs de risque.

Dans l'ensemble de l'échantillon, en analyse multivariée (Tableau 18), l'EE positive selon la définition habituelle ne montrait pas d'association significative avec la survenue d'événements coronaires (risque relatif à la limite de la significativité) et n'apportait pas d'information pronostique supplémentaire par rapport au modèle contenant ces facteurs de risque.

**Tableau 15 : Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire selon le risque de Framingham pré-test à 10 ans**

	RISQUE < médiane (10,4%)			RISQUE >=médiane (10,4%)		
	HR	IC 95	P=	HR	IC 95	P=
Epreuve d'effort Positive <sup>1</sup>	- <sup>3</sup>	-	-	2,61	1,07-6,40	0,03
Epreuve d'effort Positive def. 2 <sup>2</sup>	-	-	-	4,16	1,45-11,97	0,008

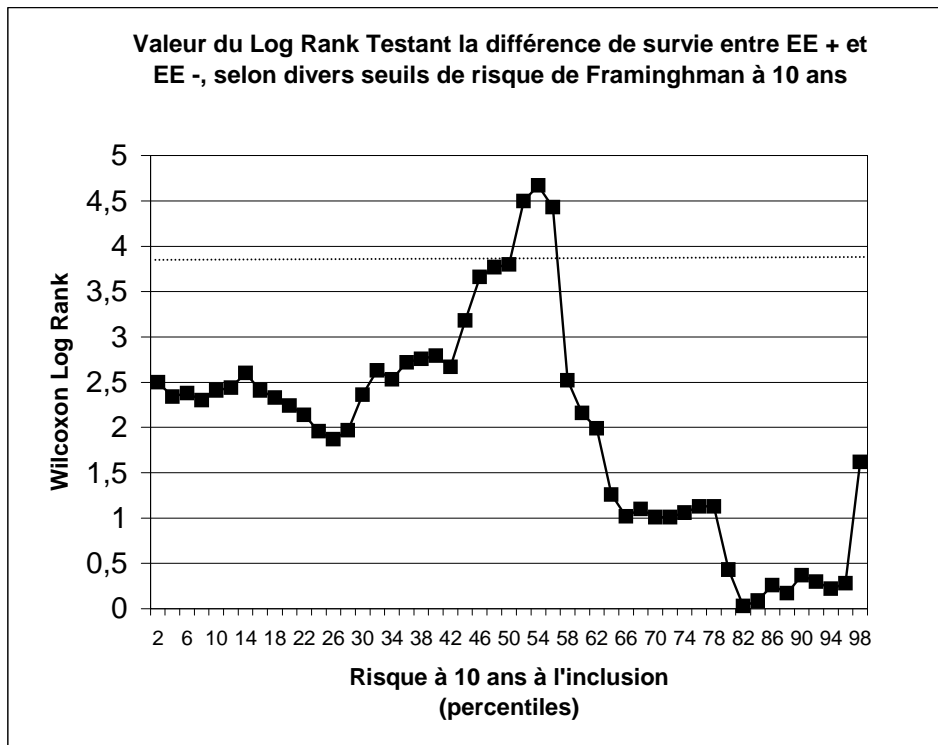
1 Sous décalage de ST horizontal ou descendant >= 1 mm

2 Sous décalage de ST descendant >= 1 mm

3 pas d'événement dans le groupe « EE positive »

**Figure 21 : Valeur du Log Rank Testant la différence de survie entre EE + et EE -, selon divers seuils de risque de Framingham à 10 ans**

Le trait en pointillés représente le seuil de significativité du log rank



**Tableau 16 : Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire selon le nombre de facteurs de risque**

	0 ou 1 facteur de risque <sup>1</sup>			2 facteurs de risque ou plus <sup>1</sup>		
	HR	IC 95	P=	HR	IC 95	P=
Epreuve d'effort Positive <sup>2</sup>	- <sup>4</sup>	-	-	2,60	1,07-6,31	0,03
Epreuve d'effort Positive def. 2 <sup>3</sup>	-	-	-	5,07	1,77-14,49	0,002

1 FDR pris en compte : Age >45/55 ; LDL>1,60 ou traitement ; HDL<0,40/0,50, ATCD familiaux ; glycémie >1,26 g/l ou traitement ; HTA 160/95 mm Hg ou traitement ; tabagisme actif

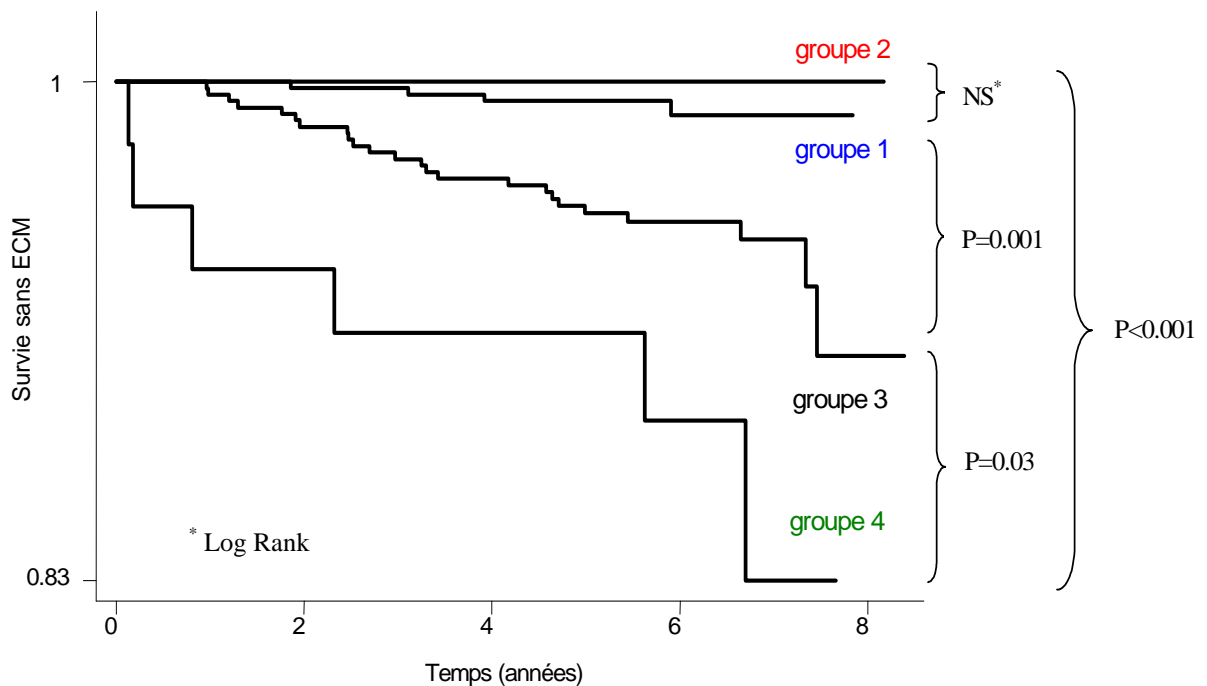
2 Sous décalage de ST horizontal ou descendant >= 1 mm

3 Sous décalage de ST descendant >= 1 mm

4 pas d'événement dans le groupe « EE positive »

**Figure 22 : Survie sans événement coronaire selon 4 groupes créés à partir de la médiane du risque de Framingham et des résultats de l'EE**

- Groupe 1 : risque Fram 10 ans <10,4% et EE-
- Groupe 2 : risque Fram 10 ans <10,4% et EE+
- Groupe 3 : risque Fram 10 ans >=10,4% et EE-
- Groupe 4 : risque Fram 10 ans >=10,4% et EE+



A risque	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4
484	484	482	482	473
473	473	473	473	211
211	211	211	211	211
40	40	40	36	36
36	36	36	36	34
34	34	34	34	32
478	475	470	461	452
389	389	389	389	327
327	327	327	327	170
49	46	46	44	44
44	44	44	44	44
44	44	44	44	31
31	31	31	31	16

**Tableau 17: Risques relatifs d'événement coronaire dans 4 groupes créés à partir du niveau de risque pré-test et des résultats de l'EE**

Groupe	n=	HR	IC 95%	P=
<i>Basé sur le risque de Framingham à 10 ans</i>				
Risque 10 ans < 10,4% et EE- (réf)	484	1	-	
Risque 10 ans < 10,4% et EE+	40	-*	-	NS
Risque 10 ans ≥ 10,4% et EE-	478	5,79	2,01-5,71	0,001
Risque 10 ans ≥ 10,7% et EE+	49	15,11	4,26-53,59	<0,001
<i>Basé sur le nombre de facteurs de risque majeurs</i>				
0 ou 1 Facteur de risque et EE- (réf)	548	1	-	
0 ou 1 Facteur de risque et EE+	43	2,0	0,24-16,62	NS
Au moins 2 Facteurs de risque et EE-	414	4,62	1,87-11,40	0,001
Au moins 2 Facteurs de risque et EE+	46	10,28	3,13-33,71	<0,001

\* pas d'événement dans le groupe « EE positive »

**Tableau 18 : Risques Relatifs multivariés associés à la survenue d'événement coronaire**

	MULTIVARIE			
	HR <sup>1</sup>	IC 95	P <sup>2</sup> =	RDV <sup>3</sup> p=
<b>Epreuve d'effort Positive<sup>4</sup></b>	2,27	0,87-5,59	0,07	0,10
<b>Epreuve d'effort Positive def. 2<sup>5</sup></b>	4,82	1,66-13,96	0,004	0,01

1 : risques relatifs ajustés sur : âge, sexe, diabète, tabac, LDL cholestérol

2 : test de Wald du coefficient bêta

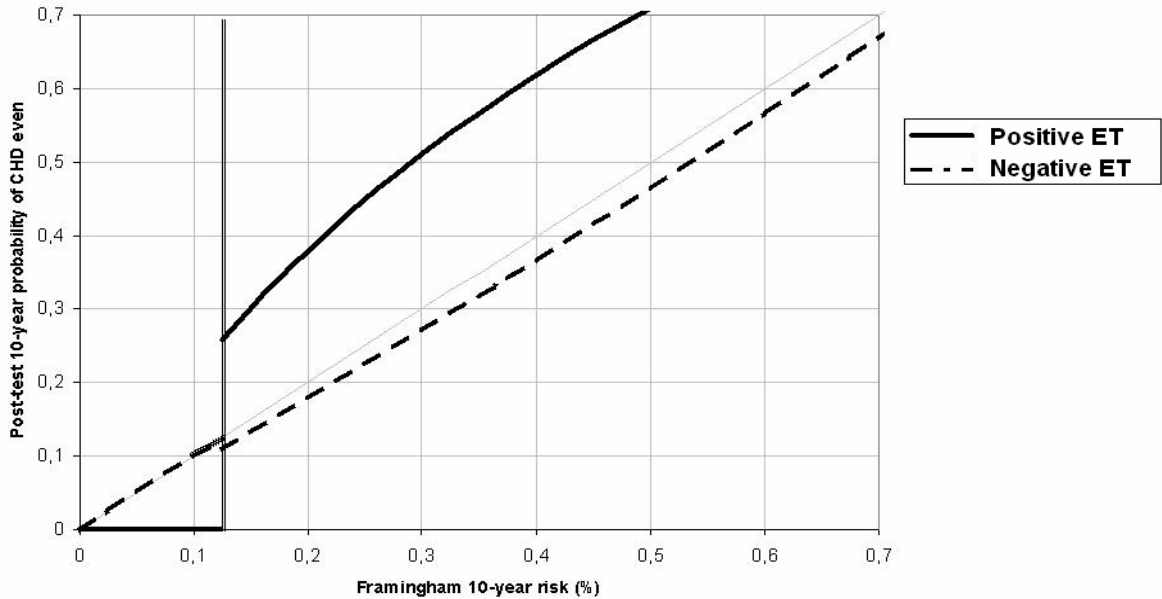
3 : p correspondant au test du rapport de vraisemblance testant la différence entre le modèle avec les facteurs de risque seuls et le modèle avec les facteurs de risque et l'EE

4 : Sous décalage de ST horizontal ou descendant ≥ 1 mm

5 : Sous décalage de ST descendant ≥ 1 mm

Un nomogramme permettant de lire le risque absolu post-test d'événement coronaire à 10 ans en fonction du risque pré-test basé sur les facteurs de risque (risque de Framingham) et du résultat de l'épreuve d'effort est donné à la figure 23.

**Figure 23 : risque d'événement coronaire à 10 ans selon le risque de Framingham pré-test et le résultat de l'épreuve d'effort**



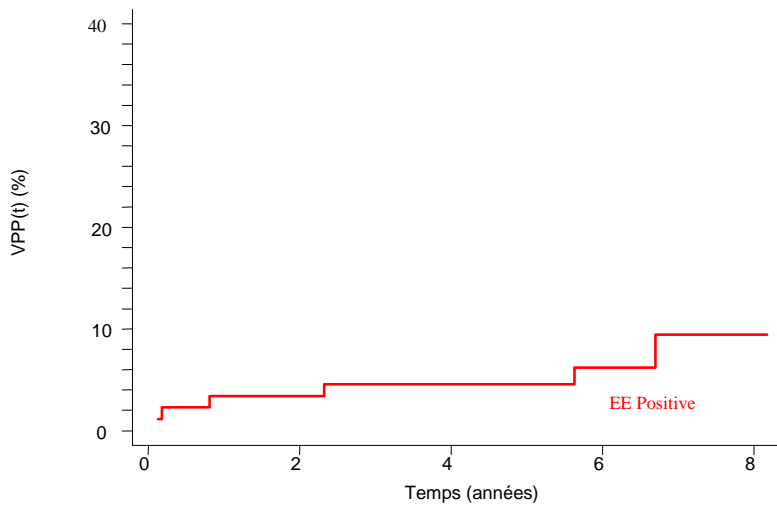
**5.5. Valeurs prédictives des définitions de l'Epreuve d'Effort positive**

Une analyse des valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN) de l'EE positive est présentée dans les Figures 24 et 25. Lors de l'étude des VPP et VPN comme des fonctions de survie, nous retrouvons logiquement une augmentation de la VPP et une diminution de la VPN au cours du temps. Des résultats identiques étaient retrouvés lors d'une analyse de ces valeurs prédictives à 5 ans (Tableau 19), incluant 862 sujets.

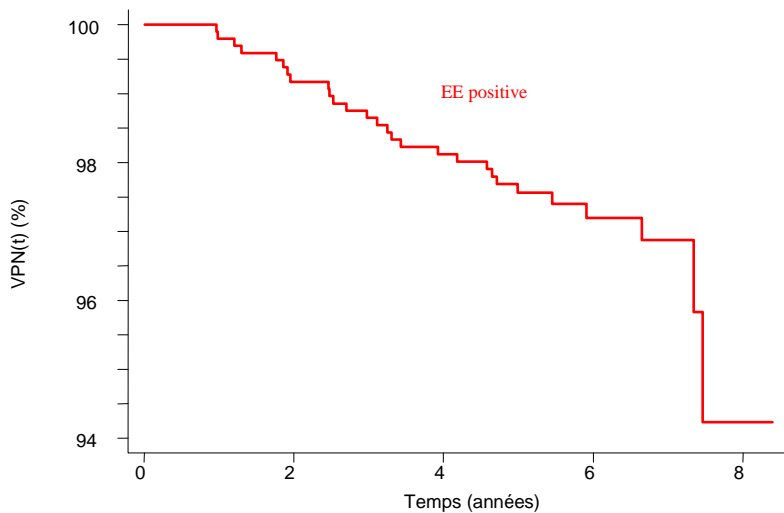
**Tableau 19 : Valeurs prédictives à 5 ans des 2 anomalies de l'EE étudiées**

% [IC 95]	Sous Décalage >=1mm Horizontal ou descendant (EE positive)	Sous Décalage >=1mm Descendant (EE positive déf. 2)
<b>Sensibilité</b>	14,8 [12,4-17,2]	7,4 [5,7-9,2]
<b>Spécificité</b>	91,4 [89,5-93,3]	97,7 [96,7-98,7]
<b>VPP</b>	5,3 [3,8-6,8]	9,5 [7,6-11,5]
<b>VPN</b>	97,1 [96,0-98,2]	97,0 [95,9-98,2]
<b>Faux positifs (%)</b>	8,3	2,2
<b>Faux négatifs</b>	2,7	2,9
<b>Bien classés</b>	88,9	94,9

**Figure 24 : Valeur prédictive VPP(t) d'une EE positive**



**Figure 25 : Valeur prédictive VPN(t) d'une EE négative**



## 6. Discussion

Ce premier suivi de l'étude EVADEC était une des rares études de la valeur pronostique de l'EE dans un échantillon de sujets issus d'une population à basse incidence de cardiopathies ischémiques. Contrairement à la plupart des études disponibles, elle n'a pas retrouvé dans l'ensemble de l'échantillon une association forte entre une EE positive définie par les critères validés dans le cadre du diagnostic (sous-décalage horizontal ou descendant  $\geq 1$ mm) et l'incidence des événements coronaires majeurs. En effet, cette association n'était fortement significative en analyse bivariée que chez les sujets à plus haut risque, définis par un risque de Framingham à 10 ans supérieur à la médiane de l'échantillon : 10,4%. Une revue des différents éléments fournis par les études prospectives déjà réalisées est donnée dans le Tableau 20. Toutes, sauf l'étude de Framingham, ont retrouvé une association très significative entre

l'analyse classique du segment ST et la survenue d'événements coronaires. Une puissance insuffisante n'est pas la seule hypothèse pouvant expliquer cette moindre association car l'existence d'une telle relation dans une cohorte prospective de patients asymptomatiques est étroitement dépendante de plusieurs paramètres, que nous aborderons successivement. Ces différences pouvaient expliquer, du moins en partie, l'absence de relation significative dans l'ensemble de notre cohorte.

La plus forte association observée entre EE et pronostic chez les patients les plus à risque avait déjà été retrouvée dans une cohorte américaine<sup>199</sup> et ne dépend pas dans notre étude du mode d'évaluation du risque puisqu'elle est également retrouvée lorsqu'on utilise le nombre de facteurs de risque. Le seuil de risque choisi pour définir les patients à haut risque pré-test était la médiane de notre échantillon : environ 10% à 10 ans. Cette valeur était celle qui maximisait le Log Rank de la différence de survie entre « EE positive » et « EE négative ». Cette méthode de recherche de seuil a été critiquée, en raison du fait que le seuil choisi est trop dépendant du jeu de données (« overfitting »). Le seuil choisi dans notre étude, qui définit d'après les américains le « risque intermédiaire » est également celui qui a été recommandé, sans preuve épidémiologique, par plusieurs spécialistes pour la stratification du risque préalable à la décision de pratiquer l'EE<sup>200</sup>. Il aurait été utile de connaître l'association entre EE positive et survenue d'événement dans 3 strates. Le risque semble le plus élevé dans le sous-groupe des patients à risque intermédiaire et semble plus faible chez les patients à haut risque ou faible risque. Cependant, la puissance de notre étude ne nous a pas permis d'obtenir des résultats statistiquement fiables.

Nous avons également confirmé, avec le peu de données dont nous disposons à ce sujet, que la capacité à l'effort est fortement associée au pronostic. En effet, les patients appartenant au quartile inférieur de pourcentage de la FMT atteint (<95%) avaient un risque de décès toutes causes supérieur. De même, le risque de décès toutes causes et d'événements coronaires majeurs était supérieur pour la moitié de patients ayant la plus faible variabilité de la fréquence cardiaque entre le repos et l'effort (<100 bpm), y compris après ajustement sur l'intensité de l'effort (charge maximale). Ces deux associations persistaient dans une analyse complémentaire après ajustement sur les facteurs de risque majeurs (non montrée ici). Cette relation a déjà été retrouvée dans des études spécifiques qui ont estimé la capacité à l'effort de façon plus précise, fiable et directe, plaçant les mesures « non ST » au cœur des recommandations actuelles concernant l'épreuve d'effort en prévention primaire<sup>213,214</sup>.

Dans notre travail, la comparaison par le test du Log-Rank des taux de survie globale sans événement coronaire dans les groupes « EE positive » et « EE négative » ne montrait pas d'association forte sur l'ensemble de la période de suivi. Cependant, l'étude des courbes de survie correspondantes semblait montrer que l'EE positive est prédictive d'événements essentiellement précoces, survenant avant 4 ans. Au delà de ce délai, il existe un infléchissement du risque, qui se rapproche de celui des EE négatives. Ces risques non proportionnels sont confirmés par significativité du test du Log Rank pondéré par la précocité des événements (pondération de Géhan-Wilcoxon :  $p=0,05$ ) ; par le risque relatif associé à l'EE dans un modèle de Cox pour les événements survenus avant 3 ans (HR=7,45[1,89-14,58] vs 1,48[0,22-3,89] après 3 ans) et par l'introduction dans le modèle global d'une covariable dépendante du temps. L'EE est donc préférentiellement prédictive d'événement coronaire dans les 3 ou 4 années qui suivent sa réalisation, expliquant la faible différence de survie au terme des 6 ans de suivi moyen.

Enfin, nous retrouvons dans ce travail de faibles valeurs prédictives positives (VPP) et des valeurs prédictives négatives très élevées (VPN). Ces valeurs doivent être

interprétées au regard de la prévalence de la maladie. Dans notre mode de calcul cette « prévalence » est en fait l'incidence des événements coronaires, naturellement basse en prévention primaire. Il était donc attendu que les valeurs de VPP soient basses et les VPN élevées, sans préjuger de l'utilité clinique de l'examen. Dans une population à très faible prévalence, la VPN, représentant la probabilité post-test pour un examen négatif, sera proche de 100% même si le test étudié est absolument inutile. La comparaison de ces valeurs prédictives à la probabilité pré-test (figure 23) et l'étude des rapports de vraisemblance, indépendants de la prévalence (Cf. chapitre suivant), permettent de s'affranchir de ce biais.

**Tableau 20: Prédiction des événements cardiaques par l'épreuve d'effort dans les études incluant plus de 500 patients asymptomatiques.**

Auteur (année)	N	Age (range) % Femmes	1 <sup>ère</sup> EE	Protocole	Critères de Positivité	Prévalence de l'EE anormale (%)	Evénements	Evénements /1000 pers.an	Risques relatifs	Risques relatifs ajustés sur :	Durée du suivi (ans)
Froelicher (1974) <sup>215</sup>	1390	20-52 0	1965	Non précisé	Sous-décalage	10,1	AS+IDM+MSC	5,3	14,3	-	6,3
Allen (1980) <sup>216</sup>	888	adultes 35	1973	Ellestad	Sous-décalage, réponse onde R, durée exercice	11,8	AS+IDM+MSC	10,8	ST=2,4 H, 1,9 F ; durée 5,6 H, 14,7 F	-	8,4
Bruce (1983) <sup>84</sup>	4158	- 13	1971	Bruce	Douleur, sous-décalage, durée exercice, FCM, PSA	14,6	AS+IDM+MSC	10,5	ST=2,6 H, 6,7 F ; durée exercice 6,7 H, 3,6 F	-	6,1
Giagnoni (1983) <sup>87</sup>	514	18-65 27	1971	Non précisé	Sous-décalage	Cas/témoin	AS+IDM+MSC	-	5,6	Age, PSA, T	6,3
McHenry (1984) <sup>217</sup>	916	27-55 0	1968	Bruce mod,	Sous-décalage	2,5	AS+IDM+MSC	5,6	4,9	-	12,7
LRC (1986) <sup>85</sup>	3178	35-59 0	1972	Bruce mod,	Sous-décalage	5,7	DCCV	2,1	4,6	Age, LDL, HDL, PSA, T, AF	7
MRFIT (1986) <sup>86</sup>	6008	35-57 0	1972	Non précisé	Sous-décalage	12,2	DCCV AS IDM	2,6 18,2 5,1	3,7 1,5 NS	Age, PSA, CT, T	4,3
Framingham (1991) <sup>88</sup>	3168	- 52	1971	Bruce	Sous-décalage, ST/FC,	14,6	AS+IDM+MSC	4,8	ST= NS ; ST/HR= 2,2 ; combiné = 3,6	-	4,3
Gibbons (2000) <sup>199</sup>	25927	20-82 0	1970	Balke & ware	Sous-décalage, PSA, TDRV	5,5	DCCV	9,0	ST : 21 à 80 selon le nombre de facteurs de risque	Age	8,4
Laukkanen (2001) <sup>218</sup>	1769	42-60 0	1984	Non précisé	Sous-décalage	10,7	DCCV SCA	9,6	3,3 1,7	Age, T, PSA, BMI, D, LDL, HDL	10,0

(Suite page suivante)

(seuls les risques relatifs statistiquement significatifs sont indiqués)

H=homme, F=femme, NS=non significatif, AS= Angor Stable ; IDM= Infarctus du myocarde, MSC= Mort subite d'origine cardiaque ; DCCV= Décès d'origine cardiovasculaire ; FC= Fréquence cardiaque ; PSA = Pression sanguine artérielle ; TDRV=troubles du rythme ventriculaires ; SCA = syndromes coronaire aigus ; T=Tabac ; AF=antécédents familiaux, D=diabète



Tableau (suite) : Prédiction des événements cardiaques par l'épreuve d'effort dans les études incluant plus de 500 patients asymptomatiques

Auteur (année)	N	Age (range) % Femmes	1 <sup>ère</sup> EE	Protocole	Critères de Positivité	Prévalence de l'EE anormale (%)	Evénements	Evénements /1000 pers.an	Risques relatifs	Risques relatifs ajustés sur :	Durée du suivi (ans)
Rywik (2002) <sup>90</sup>	1083	- 43	1980	Balke mod.	Sous-décalage	19	AS+IDM+DCCV	8,5	2,7	Age, sexe, CT	7,9
Kurl (2003) <sup>219</sup>	1726	42-60 0	1984	Cyclo	Sous-décalage	7,1	AVC	4,5	2,2	Age, T, PSA, BMI, D, LDL, HDL	10
Marwick (2003) <sup>220</sup>	1859	- 45	1988	Non précisé	Sous-décalage, score de duke	12,0	Décès toutes causes	9,0	2,2	Age, T	4,7
Mora (2003) <sup>101</sup>	2994	30-80 100	1972	Bruce	Sous-décalage Capacité effort	4,6	Décès toutes causes	7,0	ST : NS Capacité : 1,6	Age, T, PSA, BMI, D, LDL, HDL	20
<b>EVADEC</b>	1250	18-79 33	1995	Bruce, Cyclo	Déf 1 Déf 2	8,5	AS+IDM+MSC	5,5	NS (def 1) 4,82 (def 2)	Age, sexe, T, D, LDL	6,0

(seuls les risques relatifs statistiquement significatifs sont indiqués)

H=homme, F=femme, NS=non significatif, AS= Angor Stable ; IDM= Infarctus du myocarde, MSC= Mort subite d'origine cardiaque ; DCCV= Décès d'origine cardiovasculaire ; FC= Fréquence cardiaque ; PSA = Pression sanguine artérielle ; TDRV=troubles du rythme ventriculaires ; SCA = syndromes coronaire aigus ; T=Tabac ; AF=antécédents familiaux, D=diabète

# Chapitre 4 : Apport diagnostique additionnel de l'examen clinique

---

## 1. Contexte

Plusieurs marqueurs d'athérosclérose infra-clinique, comme l'épaisseur intima-média (EIM)<sup>221</sup>, les plaques artérielles<sup>127</sup> ou l'indice de pression systolique (IPS)<sup>189</sup> ont montré leur intérêt pour améliorer la prédiction du risque. La prise en compte de ces marqueurs sous-entend l'utilisation de méthodes d'exploration paracliniques (doppler portatif ou écho-doppler), augmentant ainsi les coûts du dépistage<sup>222</sup>. La façon de sélectionner les sujets qui pourraient bénéficier de ces explorations, de manière à aboutir à une utilisation rationnelle des examens complémentaires, est toujours débattue.

Dans ce contexte, l'examen clinique apparaît d'emblée comme la pierre angulaire de la médecine clinique et devrait donc à ce titre être le pivot d'une éventuelle décision de pratiquer des examens complémentaires. Paradoxalement, alors qu'elle est très bien documentée chez le patient symptomatique, la valeur de l'examen clinique chez le sujet asymptomatique en cardiologie est très mal connue et n'est pas abordée dans les recommandations officielles. L'examen vasculaire pratiqué en conditions de dépistage a même été sévèrement critiqué par certains médecins. En l'absence de symptômes, les données de l'examen clinique donneraient lieu à des anomalies découvertes "fortuitement", seraient peu reproductibles, ne seraient pas fiables et seraient de plus délicates à interpréter.

Ces doutes peuvent être considérés comme légitimes puisqu'ils sont en partie dus à un manque de données scientifiques sur ce sujet. A notre connaissance, aucun travail n'a investigué la validité de l'examen physique vasculaire carotidien et des membres inférieurs dans le but de détecter la présence d'athérosclérose infra-clinique sous-jacente chez le patient asymptomatique.

## 2. Objectif spécifique

Le but de ce travail était d'évaluer la validité diagnostique de l'examen physique vasculaire de dépistage pour prédire la présence d'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) asymptomatique et de plusieurs marqueurs d'athérosclérose infraclinique chez le sujet asymptomatique.

## 3. Constitution de l'échantillon

La méthodologie générale de l'étude EVADEC a été décrite au chapitre 2. Les sujets inclus dans cet échantillon constituaient l'échantillon de départ de la deuxième cohorte EVADEC. Parmi 3034 sujets examinés pendant la période d'inclusion, les 2736 sujets ne présentant pas de donnée manquante pour les différents examens étudiés et ne présentant aucun antécédent cardiovasculaire (coronaire, cérébrovasculaire ou artériel

périphérique) et aucun symptôme cardiovasculaire ont été retenus pour cette analyse transversale. Cinquante trois pourcents des patients étaient adressés par les médecins du CHU, 27% par leur médecin traitant et 20% ont consulté au Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose par eux même. Les antécédents personnels rapportés par le patient ont été confirmés par la consultation du dossier cardiologique hospitalier, par l'interrogatoire du médecin traitant et par la consultation du registre des cardiopathies ischémiques de la haute Garonne, appartenant au projet OMS-MONICA<sup>223</sup>.

#### 4. Analyse statistique

Des analyses de variance et le test du Chi2 ont été utilisés pour les comparaisons entre groupe. Un p bilatéral inférieur à 5% a été considéré comme statistiquement significatif. Les rapports de vraisemblance positifs et négatifs pour la prédiction d'athérosclérose infraclinique par les données cliniques, ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés<sup>224</sup>. Un rapport de vraisemblance positif (RV+) est la probabilité qu'une anomalie clinique soit présente chez un sujet avec le marqueur infraclinique étudié (par opposition avec un sujet sans). Un rapport de vraisemblance négatif (RV-) est la probabilité qu'un examen normal soit retrouvé chez un sujet avec le marqueur infraclinique étudié (par opposition avec un sujet sans). Ils sont calculés par les formules suivantes<sup>225</sup>. Plus un signe clinique est utile, plus élevé est le LR+ (tendant vers ∞) et plus petit est le LR- (tendant vers 0).

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{Spécificité}}$$

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilité}}{\text{Spécificité}}$$

L'étape suivante était de déterminer si un signe clinique donné apportait une information additionnelle, au delà des facteurs de risque classiques, sur la présence d'athérosclérose infraclinique. Pour cela, des Odds Ratios ajustés ont été calculés à partir de modèles logistiques avec comme variable dépendante la présence du marqueur d'athérosclérose étudié et comme variables explicatives le sexe, le risque de Framingham et l'anomalie clinique étudiée. Pour étudier si la validité des anomalies cliniques était dépendante du niveau de risque pré-test, nous avons testé les interactions de premier ordre entre le tertile de risque et l'anomalie étudiée. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel STATA 9.0.

#### 5. Résultats

L'âge moyen des 2736 sujets à l'inclusion était de 52 ans et moins de deux tiers étaient des hommes (Tableau 21). Quarante pourcent de l'échantillon avaient aucun ou un facteur de risque majeur. Le risque de Framingham moyen à 10 ans était de 10% (intervalle inter-quartile : 4.4-13.3). Le facteur de risque le plus représenté était les dyslipidémies et l'hypertension. Trente pourcent des participants étaient sous

médicament hypolipémiant. Après l'examen clinique initial, 394 (14.5%) participants avaient au moins un souffle à l'auscultation et/ou un pouls de pied absent. Un pouls pédieux (PP) absent était retrouvé chez 164 (6.0%) patients et un pouls tibial postérieur (PTP) absent chez 195 (7.1%) patients. Un PTP absent bilatéral été retrouvé chez 147 sujets (5.4%) et un PP absent bilatéral chez 117 (4.3%). Les participants avec un examen clinique anormal étaient plus âgés et plus souvent des femmes. Ils étaient également plus souvent porteurs de dyslipidémie, hypertension, diabète, sédentarité, obésité et syndrome métabolique. L'écho-doppler artériel était anormal chez 1159 (43%) participants. Le marqueur d'athérosclérose le plus prévalent était la présence de plaque fémorale. Tous les marqueurs, sauf la sténose carotide, étaient plus souvent retrouvés chez les sujets avec un examen clinique anormal.

**Tableau 21 : Caractéristiques des sujets inclus selon les données de l'examen clinique**

	<b>Examen vasculaire normal (n=2342)</b>	<b>Examen vasculaire anormal (n=394)</b>	<b>Total (n=2736)</b>	<b>P</b>
<b>FACTEURS DE RISQUE</b>				
Age	51.7 ± 10.7	56.2 ± 11.3	52.3 ± 10.9	<0.001
Sexe masculin	1454 (62.1)	207 (52.5)	1661 (60.7)	<0.001
Tabagisme actif	554 (23.7)	95 (24.1)	649 (23.7)	0.84
Diabète <sup>1</sup>	152 (6.5)	52 (13.2)	204 (7.5)	<0.001
Hypertension <sup>1</sup>	1082 (46.2)	226 (58.0)	1308 (47.9)	<0.001
Hypercholestérolémie <sup>1</sup>	1630 (69.6)	284 (72.1)	1914 (70.0)	0.32
HDL cholestérol bas <sup>1</sup>	398 (17.0)	71 (18.0)	469 (17.2)	0.63
Antécédents familiaux <sup>1</sup>	257 (11.0)	35 (8.9)	292 (10.7)	0.23
Sédentarité <sup>1</sup>	1886 (80.5)	344 (87.3)	2230 (81.5)	0.001
Syndrome Métabolique <sup>1</sup>	414 (17.7)	96 (24.7)	510 (18.7)	0.001
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>				
Pression artérielle systolique	136.5 ± 17.2	141.2 ± 18.3	137.2 ± 14.4	<0.001
Pression artérielle diastolique	82.8 ± 8.9	83.1 ± 9.2	82.9 ± 9.0	0.64
Indice de masse corporelle	25.8 ± 4.3	26.7 ± 4.9	25.9 ± 4.4	<0.001
Tour de taille	89.2 ± 12.3	90.9 ± 13.3	89.5 ± 12.5	0.01
Souffle carotidien	0 (0)	81 (20.6)	106 (3.9)	-
Souffle fémoral	0 (0)	86 (21.8)	104 (3.8)	-
PTP ou PP absent (ipsilatéral)	0 (0)	270 (68.5)	270 (9.9)	-
PTP et PP absents (ipsilatéral)	0 (0)	84 (21.3)	84 (3.1)	-
<b>ECHO-DOPPLER</b>				
Indice de pression systolique				0.005
< 0.9	89 (3.8)	28 (7.1)	117 (4.3)	
0.9-1.3	2000 (85.4)	316 (80.2)	2316 (84.7)	
>1.3	253 (10.8)	50 (12.7)	303 (11.1)	
Sténose carotidienne (>50%)	95 (4.1)	19 (4.8)	114 (4.2)	0.48
Plaque carotidienne (oui)	530 (22.6)	118 (30.0)	648 (23.7)	0.002
Épaisseur Intima Média	0.64 ± 0.14	0.66 ± 0.14	0.64 ± 0.14	<0.001
Plaque fémorale	568 (24.3)	137 (34.8)	705 (25.8)	<0.001
Au moins deux plaques	533 (22.8)	132 (33.5)	665 (24.3)	<0.001

### *Validité des anomalies cliniques*

La présence d'un souffle carotidien avait une validité faible pour détecter une anomalie carotidienne sous-jacente (Tableau 22). La présence ou l'absence de souffle carotidien ne modifiait pas la probabilité de sténose carotidienne, de plaque carotidienne ou d'épaisseur intima-média (EIM) supérieure à la médiane.

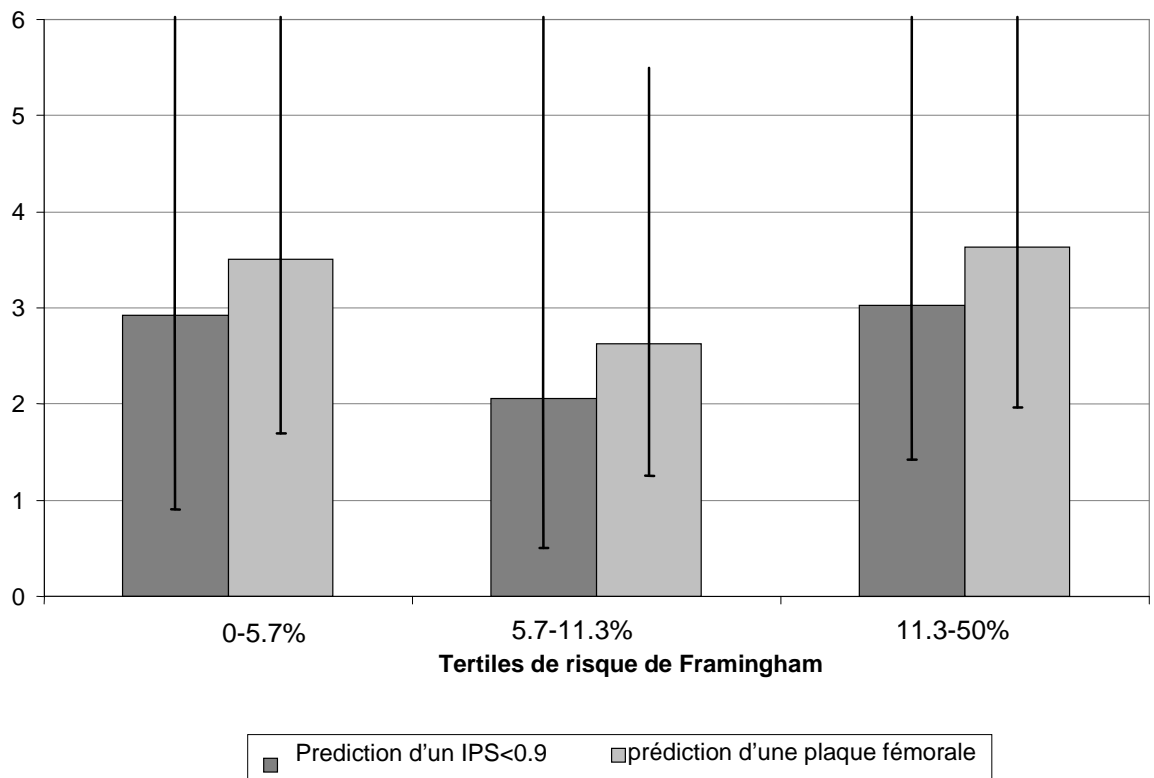
L'examen clinique des membres inférieurs affichait une utilité supérieure. La présence d'un souffle fémoral augmentait la probabilité de plaque fémorale mais aussi d'indice de pression systolique (IPS)  $<0.9$ . L'absence du pouls P, du pouls TP ou des deux simultanément augmentait la probabilité d'IPS  $<0.9$  et avait une influence significative mais inférieure sur la probabilité de plaque fémorale. L'absence de souffle fémoral avait un impact modéré sur la probabilité d'IPS  $<0.9$ , et un impact minime sur la probabilité de plaque fémorale. La présence des pouls P et TP avait un impact minime sur la probabilité de présence des marqueurs cités ci-dessus. Les signes cliniques qui apportaient une information significative au-delà des facteurs de risque traditionnels sur la présence d'un IPS  $<0.9$  étaient le souffle fémoral et l'absence des pouls de cheville. Le souffle fémoral n'apportait d'information additionnelle que pour la prédiction d'une plaque fémorale.

Nous avons réalisé une analyse stratifiée sur le statut diabétique (Tableau 23). En dépit d'intervalles de confiance plus large dus aux tailles d'échantillon plus faibles, les rapports de vraisemblance positifs étaient significativement supérieurs à 1 chez les non-diabétiques et chez les diabétiques. La tendance à des rapports de vraisemblance plus élevées chez les diabétiques n'était pas confirmée puisqu'il n'y avait pas d'interaction statistiquement significative entre les signes cliniques et la présence de diabète.

La figure 26, basée sur l'exemple du souffle fémoral, représente les rapports de vraisemblance en fonction du risque pré-test, représenté par le risque de Framingham. Ces rapports de vraisemblance semblent similaires quel que soit le tertile de risque et il n'y avait pas d'interaction significative entre les signes cliniques et le niveau de risque dans les modèles logistiques. Ceci semble indiquer que l'intérêt diagnostique de l'examen ne dépend pas du niveau de risque du sujet, tel que déterminé par les facteurs de risque majeurs.

**Figure 26 : Rapports de vraisemblance pour la présence d'un souffle fémoral selon le niveau de risqué de Framingham**

Rapport de vraisemblance positif



**Tableau 22 : Validité de différents signes cliniques pour la prédiction d'athérosclérose infra-clinique ou d'AOMI asymptomatique à l'écho-doppler artériel**

Signe clinique	Marqueur infra-clinique à détecter	Rapport de vraisemblance positif (IC 95%)	Rapport de vraisemblance négatif (IC 95%)	Odds Ratio ajusté (IC 95%) <sup>1</sup>
<b>Souffle carotidien</b>	Sténose carotide interne ipsilatérale >50%	0.90 (0.34-2.41)	1.00 (0.97-1.04)	0.90 (0.32-2.47)
	Plaque carotidienne ipsilatérale	1.14 (0.75-1.75)	1.00 (0.98-1.01)	1.10 (0.68-1.73)
	EIM supérieure à la médiane	0.74 (0.50-1.10)	1.01 (0.99-1.03)	0.69 (0.46-1.04)
<b>Souffle fémoral</b>	IPS < 0.9 ipsilatéral	2.90 (1.63-5.16)	0.93 (0.88-0.98)	2.96 (1.55-5.62)
	Plaque fémorale ipsilatérale	3.23 (2.22-4.71)	0.95 (0.92-0.97)	3.17 (2.09-4.79)
<b>Pouls pédieux absent</b>	IPS < 0.9 ipsilatéral	2.01 (1.17-3.45)	0.94 (0.88-1.00)	2.04 (1.11-3.75)
	Plaque fémorale ipsilatérale	1.49 (1.09-2.04)	0.97 (0.95-0.99)	1.31 (0.92-1.86)
<b>Pouls tibial postérieur absent</b>	IPS < 0.9 ipsilatéral	1.80 (1.08-3.01)	0.94 (0.88-1.01)	1.81 (1.00-3.26)
	Plaque fémorale ipsilatérale	1.47 (1.11-1.96)	0.97 (0.94-0.99)	1.19 (0.86-1.65)

<b>Pouls pédieux et tibial postérieur absents</b>	IPS < 0.9 ipsilatéral	3.57 (1.93-6.60)	0.93 (0.88-0.99)	3.84 (1.99-7.43)	3.71 (1.88-7.32)
	Plaque fémorale ipsilatérale	1.69 (1.10-2.60)	0.98 (0.97-1.00)	1.72 (1.10-2.69)	1.46 (0.90-2.35)

<sup>1</sup> : Odds Ratios ajustés sur le sexe et le risque de Framingham à 10 ans

**Tableau 23 : Rapports de vraisemblance pour la prédiction de différents signes d'athérosclérose infra-clinique selon la présence de diabète**

	<b>Patients diabétiques n=204</b>	<b>Patients non diabétiques n=2532</b>	<b>Total n=2736</b>	<b>Interaction p=</b>
<b>Souffle fémoral vs. IPS&lt;0.9</b>	4.43 [1.05-18.6]	2.73[1.45-5.12]	2.90[1.63-5.16]	NS
<b>Pouls pédieux absent vs. IPS&lt;0.9</b>	4.43 [1.78-11]	3.0 [1.39-6.49]	3.57[1.93-6.60]	NS
<b>Souffle fémoral vs. plaque fémorale</b>	3.02 [1.63-7.4]	3.45 [2.31-5.14]	3.23[2.22-4.71]	NS



## 6. Discussion

S'il n'y a pas de doute sur l'utilité de l'examen clinique chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou vasculaires, l'intérêt des données d'un examen physique de dépistage systématique chez un patient asymptomatique et sans antécédent cardiovasculaire est critiqué par de nombreux médecins<sup>226</sup>. Dans notre travail, les rapports de vraisemblance positifs pour l'auscultation et la palpation des pouls étaient situés entre 2 et 3 et la prévalence des anomalies infra-cliniques était suffisamment élevée pour garantir une augmentation substantielle de la probabilité de la maladie. Au contraire, quel que soit le signe étudié, l'absence d'anomalie clinique était incapable d'éliminer la présence d'une athérosclérose sous-jacente ou d'une AOMI.

Comme une autre étude réalisée chez des patients asymptomatiques<sup>227</sup>, nous avons trouvé que la présence d'un souffle fémoral augmentait la probabilité d'AOMI, définie par un IPS < 0.9 et cette information était indépendante des facteurs de risque habituels. Notre étude a permis de confirmer ce résultat chez des sujets plus jeunes et de l'étendre à la prédiction d'une plaque fémorale. L'absence de pouls pédiéux apportait également une information diagnostique sur la présence d'AOMI mais, par rapport aux études précédentes<sup>58,228,229</sup>, nous avons retrouvé une capacité diagnostique plus faible de la palpation des pouls pour la recherche d'AOMI.

Ceci pourrait être expliqué en partie par le fait que les études citées ci-dessus ont inclus des sujets plus âgés et dyslipidémiques<sup>227</sup> ou diabétiques<sup>58,228</sup>, et surtout n'ont pas exclu systématiquement les sujets avec des symptômes<sup>228</sup> ou des antécédents cardiovasculaires<sup>58,227</sup>. En conséquence, la prévalence de l'AOMI dans ces études était 2 à 3 fois supérieure à celle relevée dans notre étude. Par ailleurs, une différence importante doit être faite entre l'existence d'un IPS<0.9 et la présence de plaques en terme de pertinence clinique pour le médecin. Alors que les plaques ne peuvent être considérées que comme un marqueur pronostique de pathologie cardiovasculaire, un IPS<0.9 signe la présence d'une AOMI asymptomatique qui implique la mise en route de mesures thérapeutiques établies par les recommandations<sup>111</sup>.

Nous avons trouvé que la présence d'un souffle carotidien n'affectait pas la probabilité de sténose, plaque carotidienne ou EIM supérieure à la médiane. Ceci alimente le débat existant sur l'intérêt clinique de l'auscultation carotidienne, qui est très controversé. Plusieurs études ont rapporté une bonne validité des souffles cervicaux pour détecter une sténose carotidienne chez le patient asymptomatique<sup>159,230,231</sup>, alors que d'autres ont conclu que les souffles cervicaux avaient une valeur prédictive insuffisante<sup>167</sup>. Ces études avaient utilisé l'angiographie comme gold standard, examen qu'il est impossible de pratiquer dans notre population de prévention primaire pour des raisons éthiques.

Les causes de souffles cervicaux sont multiples et la différence entre un souffle vasculaire et une irradiation d'un autre bruit est parfois difficile en pratique. Dans cette étude, nous avons décidé de prendre en compte tout bruit entendu au site d'auscultation vasculaire, quelle que soit son origine présumée. Ceci peut être une autre explication au manque apparent de valeur diagnostique de l'auscultation carotidienne dans notre étude et dans certaines autres.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude conduite chez des sujets asymptomatiques ayant étudié la valeur diagnostique du souffle carotidien pour la détection d'athérosclérose carotidienne (hors sténose serrée). Cependant, il a été

démontré dans des enquêtes de population que la présence d'un souffle carotidien asymptomatique est associée avec l'incidence à long terme d'AVC, d'infarctus et de décès<sup>21</sup>. Ceci a d'ailleurs fait l'objet d'une analyse spécifique dans l'étude EVADEC. De plus, les souffles peuvent être des marqueurs de maladies de système. C'est pourquoi, en dépit de son manque de capacité diagnostique pour détecter l'athérosclérose carotidienne (qui n'est qu'un marqueur intermédiaire), l'auscultation carotidienne devrait continuer à faire partie de tout examen clinique de dépistage, et ce pour des raisons pronostiques.

Notre étude a inclus un large échantillon d'hommes et de femmes de tous âges sans symptôme vasculaire ou neurologique ni antécédent cardiovasculaire. Donc, contrairement aux études de dépistages précédentes<sup>58,111,228-230</sup>, tous nos sujets étaient asymptomatiques et apparemment sains. Nos patients sont donc comparables à ceux vus en pratique quotidienne pour évaluation du risque et dépistage cardiovasculaire. Cette étude est aussi la première à prendre en compte un examen clinique et une étude échodoppler couplée des carotides et des fémorales. Ceci a permis d'approcher dans la même étude à la fois l'arbre fémoral et carotidien et à la fois la palpation et l'auscultation, c'est à dire l'examen clinique tel qu'il est réalisé en pratique. Un des reproches qui a été fait à l'examen clinique est l'existence d'une variabilité inter-observateurs substantielle<sup>226</sup>. Pour éviter ce biais, tous les patients ont été examinés par un médecin unique.

Les sujets avec un IPS > 1,3 étaient exclus des analyses sur la prédiction de l'AOMI asymptomatique. Etant donné que la prévalence du diabète est plus élevée chez ces sujets que chez ceux avec un IPS normal (12,9% versus 6,8%), les diabétiques étaient donc sous-représentés dans l'échantillon qui a été utilisé pour le calcul des rapports de vraisemblance. Ceci pourrait également être responsable d'un biais.

Un autre problème pourrait être que, d'après le théorème de Bayes, la valeur prédictive d'un signe clinique dépend non seulement de la sensibilité et de la spécificité mais également de la prévalence de la maladie étudiée dans la population qui bénéficie du test. Cependant, on peut raisonnablement exclure l'éventualité que les rapports de vraisemblance aient été sur- ou sous-estimés puisque, contrairement aux valeurs prédictives, les rapports de vraisemblance sont indépendants de la prévalence. Pour cette raison, nous n'avons effectué aucun calcul de probabilité post-test (valeurs prédictives positive et négative).

Nos analyses reposaient essentiellement sur la palpation des pouls et sur l'auscultation artérielle. D'autres signes cliniques intéressants ont été étudiés dans d'autres études, comme le pouls capillaire, le temps de remplissage veineux ou le test de Buerger. Ces tests sont moins systématiquement intégrés dans un examen clinique de dépistage et sont probablement plus adaptés dans un contexte de plaintes fonctionnelles des membres inférieurs.

Par ailleurs, la définition de l'AOMI asymptomatique reposait entièrement sur le calcul de l'IPS. Nous n'avons pas réalisé d'autres mesures non-invasives, comme l'index orteil/bras qui auraient pu fournir une information supplémentaire, particulièrement chez les sujets ayant un IPS > 1,3.

En conclusion, alors que l'auscultation carotidienne n'amène pas d'information fiable sur la présence d'athérosclérose sous-jacente, l'examen physique des membres inférieurs fournit une information significative sur la présence d'AOMI asymptomatique et d'athérosclérose infraclinique. L'examen clinique vasculaire doit continuer à être considéré comme une étape de tout examen de dépistage.

# Chapitre 5 : Apport pronostique de l'écho-doppler artériel

---

## 1. Objectifs

Les objectifs spécifiques de ce travail étaient de rechercher une association entre la présence d'anomalies carotidiennes, fémorales et aortique à l'examen écho-doppler et la survenue d'un événement coronaire, après prise en compte des facteurs de risque traditionnels.

## 2. Constitution de la cohorte

Il s'agissait, comme ce sera également le cas dans le chapitre 6, du deuxième suivi de l'étude de cohorte prospective EVADEC. La méthodologie générale de l'étude a été décrite au chapitre 2. Les inclusions des patients ont été réalisées du 01/09/95 au 31/12/2004. Les événements cardiovasculaires incidents ont été enregistrés grâce à une surveillance à date de point du 31 Décembre 2005.

Ont été exclus les sujets n'ayant pas bénéficié d'écho-doppler artériel pour des raisons techniques, les sujets qui avaient des antécédents cardiovasculaires non-déclarés le jour de l'inclusion et les sujets qui avaient un indice de pression systolique (IPS) supérieur à 1,3, témoignant d'une probable médiocalcose.

Au total, 3034 sujets susceptibles de répondre aux critères d'inclusion ont été examinés durant la période. Après exclusion des sujets ayant des antécédents de pathologie cardiovasculaire et de ceux n'ayant pas pu réaliser les examens complémentaires étudiés, 2561 participants ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 288 sujets ont été exclus des analyses en raison d'artères incompressibles, définies par un IPS > 1,3. L'échantillon inclus dans les analyses statistiques comprenait donc 2273 sujets.

## 3. Analyse statistique

La survie correspondant à l'incidence des événements coronaires a été estimée par la méthode de Kaplan Meier. L'incidence des événements coronaires selon les résultats de l'exploration vasculaire a été comparée en analyse non paramétrique univariée par le test du Log Rank. En analyse multivariée, le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour établir les risques relatifs (hasards ratios) d'événement coronaire associés aux variables prédictives et leur intervalle de confiance.

L'apport des variables écho-Doppler à la prédiction du risque déjà estimée par les facteurs de risque majeurs a été déterminé par comparaison de la vraisemblance obtenue pour une série de modèles emboîtés. Les Chi2 correspondant aux tests du rapport de vraisemblance entre ces différents modèles ont été calculés. Les données ont été analysées avec le logiciel STATA 9.0.

**Tableau 24 : Caractéristiques de base des sujets inclus dans l'analyse**

n=2273		min-max
<b>Age</b> (années)	51,6 ± 10,5	19,1- 92
<b>Femmes</b> n(%)	905 (39,8)	
<b>Niveau d'éducation</b> n(%)		
- primaire	705 (31)	
- secondaire	736 (32,4)	
- supérieur	832 (36,6)	
<b>HTA</b> <sup>(1)</sup> n(%)	1080 (47,5)	
<b>LDL ≥ 1,6 ou Traitement hypolipémiant*</b> n(%)	1608 (70,7)	
<b>Triglycérides ≥ 1,5 ou Traitement hypolipémiant*</b> n(%)	1324 (57,4)	
<b>Tabagisme actif</b> n(%)	551 (24,2)	
<b>Diabète</b> n(%)	138 (6,1)	
<b>Surpoids- Obésité</b> n(%)		
- IMC ≥ 25	1232(54,2)	
- IMC ≥ 30	351(15,4)	
<b>Tour de taille</b> n(%)		
- ≥ 102 hommes ; ≥ 88 femmes	533 (23,5)	58-137
<b>Syndrome métabolique</b> n(%)	403 (17,8)	
<b>Alcool</b> (>40g/j) n(%)	337 (14,8)	
<b>Activité physique intense</b> ≥ 1 fois/sem n(%)	422 (18,5)	
<b>Antécédents familiaux</b> n(%)	244 (10,7)	
<b>2 Facteurs de risque majeurs ou plus</b> <sup>(2)</sup> n(%)	1512 (66,6)	
<b>Pression artérielle</b> (moyenne-écart type en mm Hg)		
- systolique	137 ± 17,2	89-215
- diastolique	82,9 ± 8,9	54-123
<b>Glycémie</b> (moyenne-écart type en g/l)	0,9 ± 0,2	0,4-2,8
<b>Cholestérol</b> (moyenne-écart type en g/l)		
-total	2,4 ± 0,5	1,15 -5,3
-LDL	1,6 ± 0,5	0,3-4,8
-HDL	0,5 ± 0,1	0,04-1,4
<b>Triglycérides</b> (moyenne-écart type en g/l)	1,5 ± 1,5	0,32-41,7
<b>IMC</b> (valeur moyenne-écart type en kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 4,4	14,2-51,6
<b>Traitement hypolipémiant*</b> n(%)	648 (28,1)	
-Statines	432 (19,1)	
-Fibrates	162 (7,1)	
-Résines	27 (1,2)	
-Oméga 3	14 (0,6)	
<b>Traitement anti-hypertenseur*</b> n(%)	432 (19)	

1 : Pour la définition des facteurs de risque : voir chapitre 2

2 : Facteurs de risque comptabilisés: HTA (160/95 ou traitement); diabète (1,26 g/l ou traitement); LDL (1,60g/l ou traitement); tabagisme actif; Age ≥ 45 ans pour les hommes et ≥ 55ans chez les femmes; antécédents familiaux.

\* : Traitements des patients le jour de l'inclusion

## 4. Résultats

### 4.1. Caractéristiques de base des sujets

La description des caractéristiques des 2304 sujets, comprenant la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs est donnée dans le Tableau 24. Comme dans le premier suivi de la cohorte, l'échantillon étudié avait les caractéristiques des patients consultant dans un centre de prévention pour prise en charge de leurs facteurs de risque : plus de trois quart des patients étaient dyslipidémiques, et pratiquement la moitié était hypertendue.

### 4.2. Résultats de l'examen écho-doppler artériel

Les tableaux 25 et 26 représentent les résultats obtenus par le bilan écho-doppler réalisé à l'inclusion.

**Tableau 25 : Prévalence des différentes anomalies recherchées à l'examen échographie-doppler**

n= 2273	n(%)
<b>Sténose carotidienne &gt; 50%</b>	47 (2,1)
<b>Plaque carotidienne</b>	521 (22,9)
<b>Plaque fémorale</b>	565 (24,9)
<b>Aucune anomalie échographique *</b>	1351 (59,9)
<b>1 anomalie échographique</b>	610 (26,9)
<b>2 anomalies échographiques</b>	279 (12,3)
<b>3 anomalies échographiques</b>	23 (1,0)
<b>IPS &lt; 0,9 n(%)</b>	104 (4,6)

\* anomalies comptabilisées : présence de sténose, plaque et AOMI asymptomatique

Près d'un quart de la population avait une plaque fémorale ou carotidienne. Quatre personnes sur dix étaient porteuses d'une anomalie à type de plaque ou de sténose. A l'inverse, aucun anévrisme de l'aorte abdominale (diamètre de l'aorte abdominale > 3cm) n'a été détecté. Environ 5% de notre cohorte avait une AOMI asymptomatique selon la définition de l'HAS.

**Tableau 26 : Valeurs médianes de l'épaisseur intima-média et du diamètre de l'aorte abdominale**

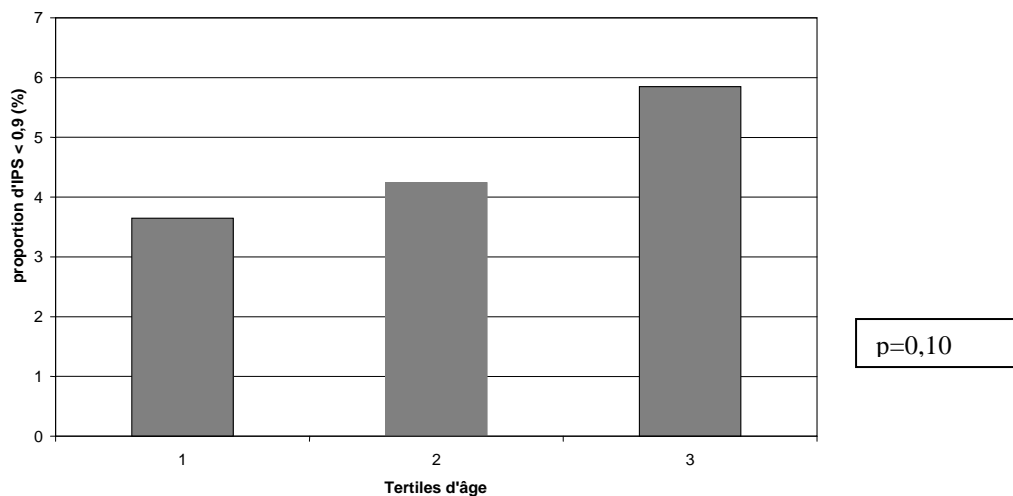
	<b>EIM en mm (n=2273)</b>	<b>Diamètre de l'aorte en cm (n=446)</b>
<b>Valeur médiane</b>	0,64 ± 0.1	1.65 ±0.2
<b>Min-Max</b>	0,3-1.3	0,81-2.7

**Tableau 27 : Distribution des valeurs de l'indice de pression systolique dans la cohorte**

	<b>&lt;0,4</b>	<b>0,4-0,69</b>	<b>0,7-0,89</b>	<b>0,9-1,1</b>	<b>1,1-1,3</b>	<b>&gt;1,3</b>
<b>Droite</b>	0 (0)	6 (0,3)	65 (2,9)	1292 (56,8)	910 (40)	0 (0)
<b>Gauche</b>	1 (0)	6 (0,3)	62 (2,7)	1269 (55,9)	935 (41,1)	0 (0)

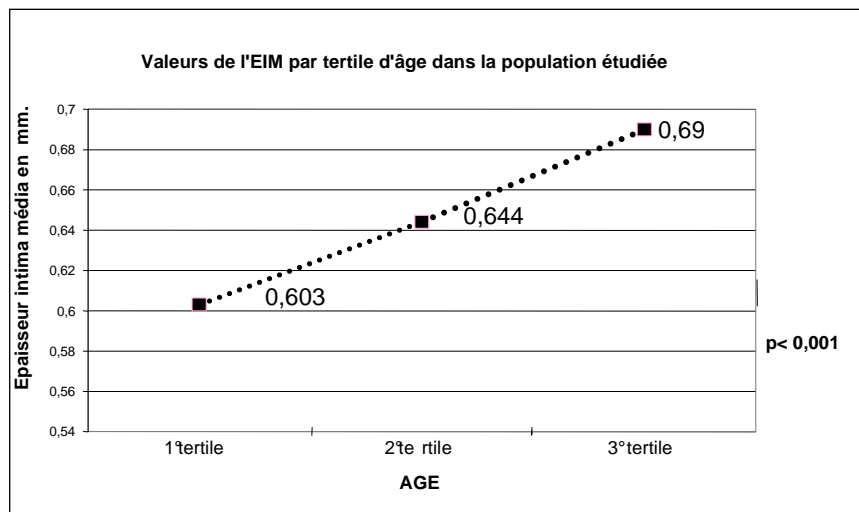
La majorité de la cohorte a un IPS normal, 4,6% ont un IPS < 0,9. Il n'existe pas de différence significative entre les distributions de l'IPS obtenues pour le membre inférieur droit et gauche. Les graphiques suivants montrent la répartition des résultats de l'examen écho-doppler en fonction des tertiles d'âge. Les premier, deuxième et troisième tertiles correspondent respectivement à un âge compris entre 19-48, 49-57 ans, et 58-90 ans.

**Figure 27 : Répartition de l'indice de pression systolique < 0,9 en fonction des tertiles d'âge**



La prévalence d'une IPS abaissée augmentait, comme attendu, avec l'âge mais la différence n'est pas significative. Les plaques carotidiennes et fémorales étaient également plus fréquentes avec l'âge.

**Figure 28 : Répartition des valeurs de l'EIM en fonction des tertiles d'âge.**

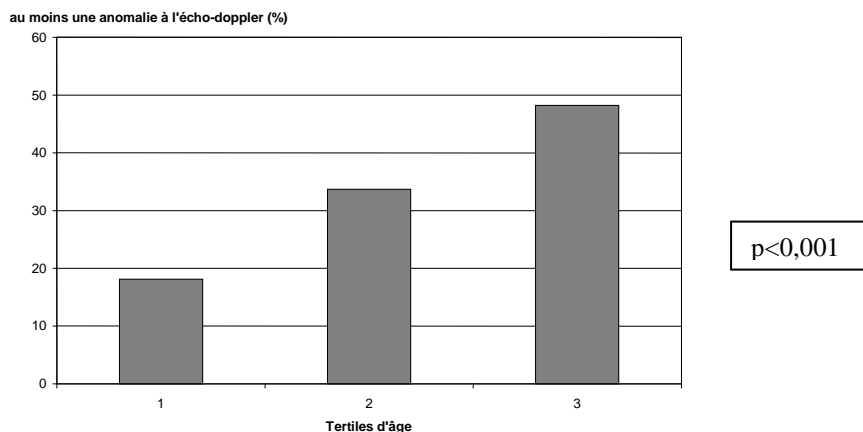


L'EIM augmentait de façon quasi-linéaire avec l'âge dans notre échantillon. La figure suivante montre la répartition des examens ayant au moins une anomalie à l'écho-doppler en fonction des tertiles d'âge. Dans notre étude, l'item « au moins une anomalie à l'écho-doppler » correspondait à la présence d'une ou plusieurs de ces anomalies :

- un IPS < 0,9
- la présence de plaques fémorales et/ou plaques carotidiennes
- la présence de sténose carotidienne > à 50%
- le diamètre de l'aorte abdominale > 30 mm

Il existait également des associations significatives entre la présence d'anomalies citées ci-dessus et le sexe, l'hypertension, le surpoids, le LDL et HDL cholestérol.

**Figure 29 : Au moins une anomalie à l'examen écho-doppler en fonction des tertiles d'âge.**



### 4.3. Risque calculé

Dans cette étude, le risque cardiovasculaire global a été calculé selon plusieurs modalités :

- sommation des facteurs de risque
- modèle de Framingham
- modèle de SCORE

**Tableau 28 : Répartition du nombre de facteurs de risque au sein de la population**

	n (%)	n=2273
< 2 facteurs de risque <sup>(1)</sup>	757 (33,4%)	
2 Facteurs de risque majeurs ou plus	1516 (76,6%)	
2 Facteurs de risque majeurs ou plus <sup>(2)</sup>	1262 (55,5%)	

1 : Facteurs de risque comptabilisés : HTA (140/90 ou traitement); diabète (1,26 g/l ou traitement); LDL (1,60g/l ou traitement); tabagisme actif; Age  $\geq$  45 ans pour les hommes et  $\geq$  55ans chez les femmes; antécédents familiaux.

2 : Facteurs de risque comptabilisés – 1 si HDL  $\geq$  0,6 g/l

**Tableau 29 : Risque cardiovasculaire global calculé dans notre population.**

	RCV (%)	Inter-quartile
Modèle de Framingham	10,5	[4,8-14,2]
Modèle de SCORE	1,9	[0,4-2,3]

**Tableau 30 : Risques relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire en fonction des modèles de risque de SCORE et Framingham et la présence de facteurs de risque.**

	HR*	IC 95	P=
Facteurs de risque <sup>(1)</sup>	1,54	1,26-189	<.001
Modèle de Framingham	1,06	1,04-1,08	<.001
Modèle de SCORE	1,09	1,05-1,13	<.001

1 : Risque absolu calculé par la sommation des facteurs de risque

\* : pour une augmentation d'une unité (1 facteur de risque ou 1% de risque absolu)

Rappelons que le score de Framingham dans l'équation que nous avons utilisée prend en compte l'âge, le sexe, la pression artérielle, le rapport HDL cholestérol/cholestérol total, la présence d'un diabète et le tabagisme actuel.

Le modèle SCORE est stratifié sur le sexe et prend en compte le cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle systolique.



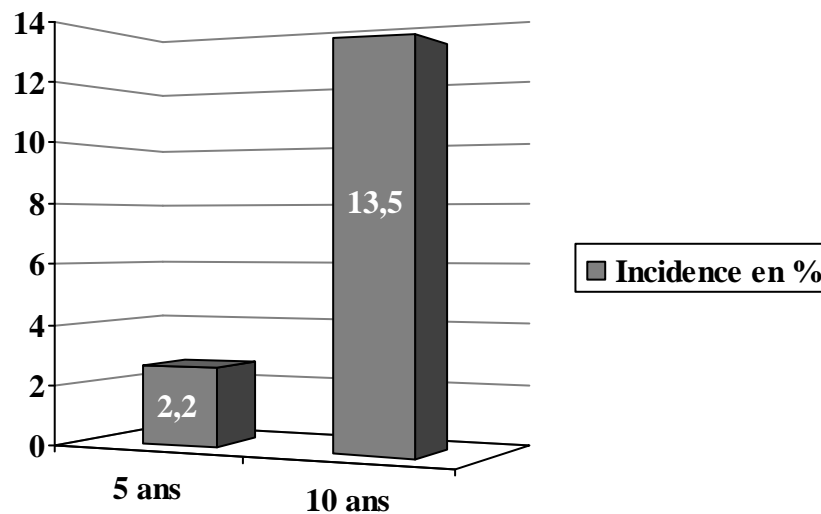
D'après ces modèles, la moitié de l'échantillon était à risque modéré ou élevé. D'après ces modèles, 10% de la population était à haut risque cardiovasculaire, ce qui correspond pour Framingham à un RCV à 10 ans supérieur à 20%, et pour SCORE a un RCV à 10 ans supérieur à 5%.

#### 4.4. Risque observé

Au cours d'un suivi médian de 5 ans et 6 mois, 72 sujets (3,2%) ont été perdus de vue. Sur 315 enquêtes complémentaires, 128 événements ont été validés par la commission de validation.

L'événement composite utilisé dans l'analyse de survie était représenté par les événements coronaires. Ces événements regroupaient les infarctus du myocarde, les syndromes coronaires aigus, les angors stables, les morts subites et les décès d'origine cardiovasculaire (décès cardiaque, coronaire, et vasculaire). Au total, 86 événements coronaires ont été répertoriés, dont 3 morts subites, 3 décès d'origine coronaire, 22 infarctus du myocarde non fatals, 45 angors et 13 syndromes coronariens aigus. Ceci correspondait à un taux d'événements coronaires cumulé sur l'ensemble du suivi de 13% (figure 30). Par ailleurs, 34 décès toutes causes ont été enregistrés ainsi que 12 AVC et 65 procédures de revascularisation (non compris dans l'événement étudié).

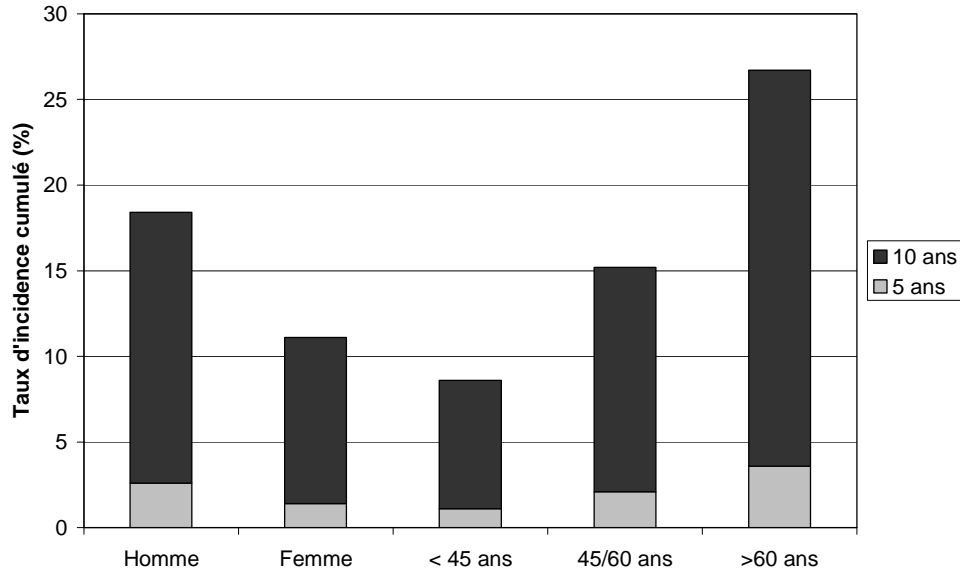
**Figure 30 : Incidences cumulées des Evénements coronaires (méthode de Kaplan Meier)**



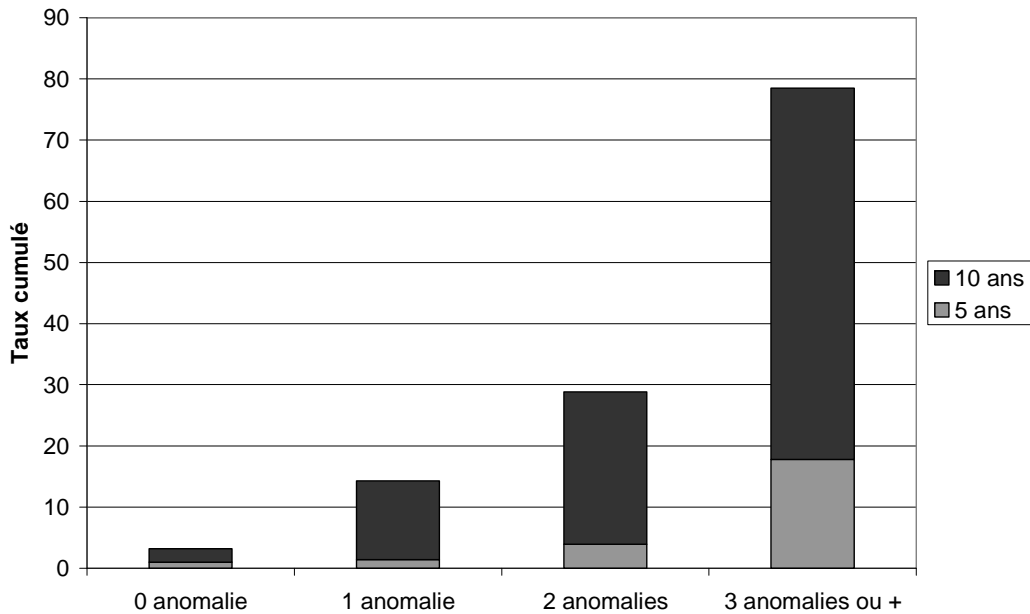
#### 4.5. Echo-doppler et risque de survenue d'événement coronaire

Les incidences cumulées d'événement coronaire en fonction de l'âge et en fonction de l'examen écho-doppler sont données dans les figures 31 et 32. Le risque d'événement coronaire était supérieur chez les sujets porteurs de plaque carotidienne ou fémorale ou avec EIM élevée. Cette association n'était pas retrouvée pour l'IPS abaissé ou pour la sténose carotidienne (tableaux 31 et 32 et figure 33).

**Figure 31 : Incidence cumulée en fonction du sexe et de l'âge**



**Figure 32 : Incidence cumulée selon le nombre d'anomalie échographique**



**Tableau 31 : Risques relatifs d'événement coronaire selon les facteurs de risques cardiovasculaires**

	UNIVARIE		
	HR	IC 95	P=
<b>Age</b> , >45 ans (hommes) ou >55ans (femmes)	2,34	1,52-3,60	<.001
<b>Sexe féminin</b>	0,46	0,27-0,77	0,003
<b>Tabagisme Actif</b>	1,73	1,06-2,80	0,026
<b>Antécédents familiaux<sup>(1)</sup></b>	1,14	0,61-2,08	0,68
<b>HTA</b> >140/90 mmHg ou traitement)	1,30	0,84-2,00	0,22
<b>Diabète</b> (1.26 g/l ou traitement)	1,90	1,04-3,50	0,03
<b>LDL</b> > 1.60 g/l ou traitement	1,36	0,82-2,24	0,23
<b>HDL</b> < 0.40 g/l (hommes) / 0.50 (femmes)	1,84	1,1-3,06	0,02
<b>IMC</b> > 25 Kg/m <sup>2</sup>	2,01	1,25-3,20	0,004
<b>Tour de taille<sup>(2)</sup></b>	1,73	1,12-2,67	0,001
<b>Activité physique<sup>(3)</sup></b>	0,43	0,19-0,93	0,03
<b>Alcool</b> (>40g/j)	0,97	0,56-1,70	0,92

1 : ATCD Familiaux : cardiopathie ischémique chez un ascendant direct avant 55 ans (hommes) ou 65 ans (femmes)

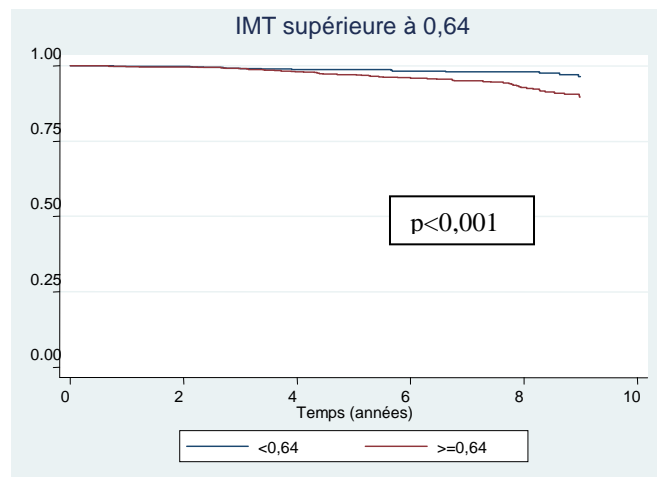
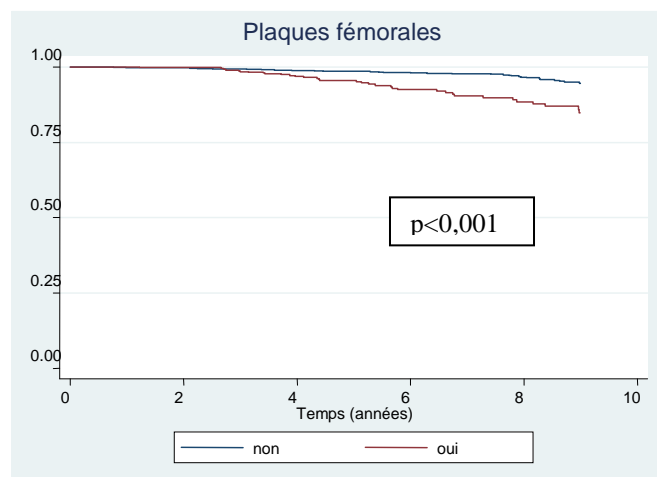
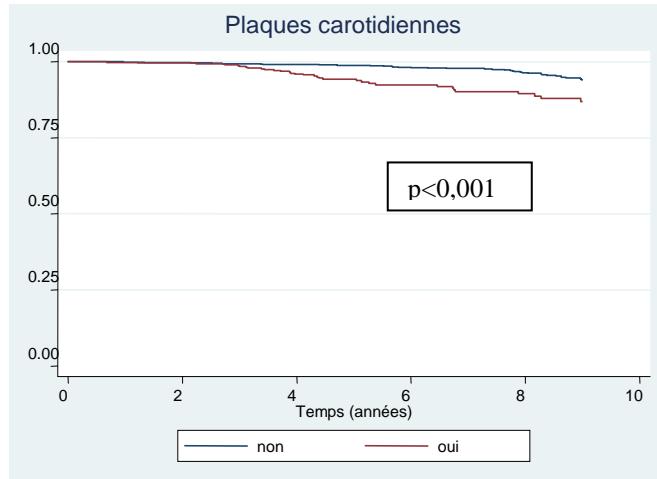
2 : Tour de taille > 102 cm chez les hommes, > 88cm chez les femmes

3 : Activité physique intense d'au moins 20 minutes, au moins une fois par semaine

**Tableau 32 : Risques relatifs d'événement coronaire en fonction des paramètres échographie-doppler**

	UNIVARIE		
	HR	IC 95	P=
<b>EIM</b> ≥ 0,64mm versus < à 0,64mm	2,94	1,73-5,02	<.001
<b>Plaques carotidienne (oui versus non)</b>	3,43	2,24-5,25	<.001
<b>Plaques fémorales (oui versus non)</b>	3,40	2,22-5,2	<.001
<b>Sténose carotidienne &gt; 50%</b>	2,09	0,84-5,19	0,10
<b>IPS</b> < 0,9 versus normal	2,04	0,95-4,43	0,06
<b>Au moins une anomalie doppler</b>	3.72	2.37-5.82	<.001

**Figure 33 : courbes de survie sans événement coronaire et tests du log rank pour les principales anomalies écho-doppler (échelle réelle)**



Les mesures d'association entre les marqueurs écho-doppler et le risque coronaire après ajustement sur le risque pré-test défini par les facteurs de risque majeurs sont présentées dans les tableaux 33 à 35 et synthétisées dans la figure 34. Pour L'EIM élevée et la présence de plaques, l'association avec le pronostic persiste après ajustement sur le risque, quel que soit son mode d'évaluation. L'IPS abaissé ou la sténose carotidienne n'apportent pas d'information pronostique dans cette modélisation, comme c'était le cas en analyse univariée.

**Tableau 33 : Risques relatifs d'évènements coronaire après ajustement sur le score de Framingham**

	<b>HR1</b>	<b>IC 95</b>	<b>p=</b>
<b>EIM ≥ 0,64</b>	2,31	1,35-3,98	0,002
<b>Plaques carotidiennes</b>	2,57	1,65-4,01	<.001
<b>Plaques fémorales</b>	2,54	1,63-3,96	<.001
<b>IPS &lt;0,9 versus IPS normal</b>	1,95	0,90-4,22	0,09
<b>Anomalie Doppler<sup>(2)</sup></b>	2.86	1.80-4.55	<.001

1 : risques relatifs ajustés sur le modèle de Framingham

2 : Au moins une anomalie à l'examen écho-doppler

**Tableau 34 : Risques relatifs d'évènement coronaire après ajustement sur le modèle de SCORE**

	<b>HR1</b>	<b>IC 95</b>	<b>p=</b>
<b>EIM ≥ 0,64</b>	2,58	1,04-1,11	0,001
<b>Plaques carotidienne</b>	2,91	1,86-4,53	<.001
<b>Plaques fémorales</b>	2,92	1,88-4,56	<.001
<b>IPS &lt;0,9 versus IPS normal</b>	1,87	0,88-4,07	0,11
<b>Anomalie Doppler<sup>(2)</sup></b>	3.24	2,03-5,16	<.001

1 : risques relatifs ajustés sur le modèle de Score

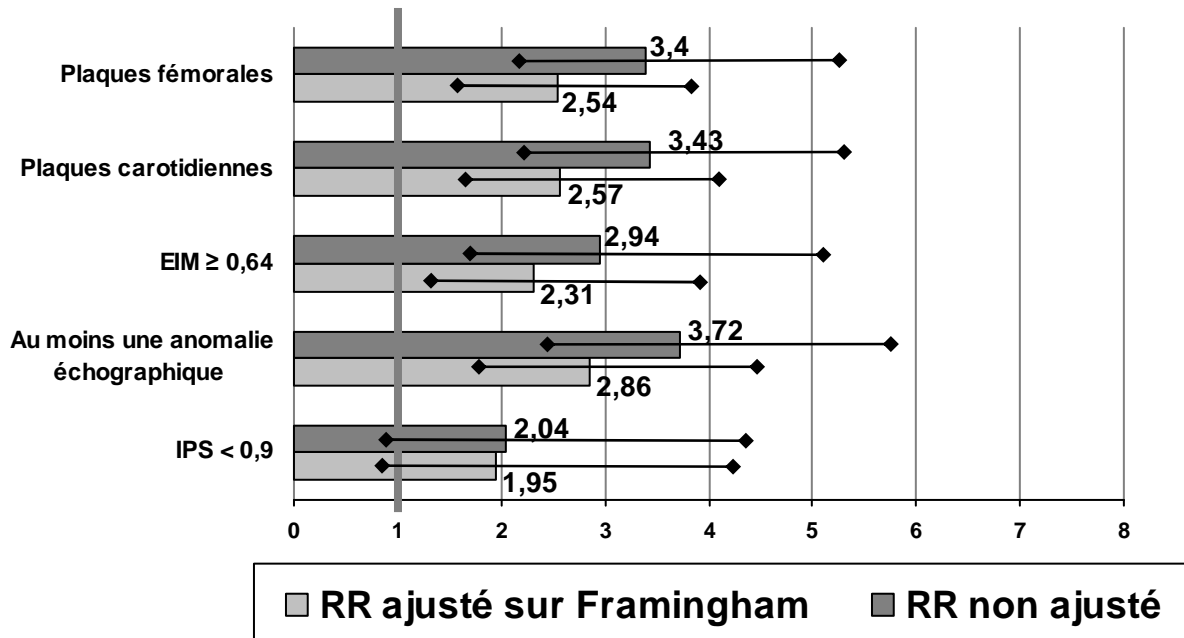
2 : Au moins une anomalie à l'examen écho-doppler

**Tableau 35 : Risques relatifs d'évènement coronaire selon les anomalies écho-doppler après ajustement sur le nombre de facteurs de risque**

	<b>HR1</b>	<b>IC 95</b>	<b>P=</b>
<b>EIM ≥ 0,64</b>	2,58	1,51-4,43	0,001
<b>Plaques carotidiennes</b>	2,91	1,88-4,50	<.001
<b>Plaques fémorales</b>	2,81	1,80-4,39	<.001

1 : risques relatifs ajustés sur les facteurs de risque : HTA (140/90 ou traitement) ; diabète (1,26 g/l ou traitement) ; LDL (1,60g/l ou traitement) ; tabagisme actif ; Age ≥ 45 ans pour les hommes et ≥ 55ans chez les femmes

**Figure 34 : Valeurs et intervalles de confiance des risques relatifs d'évènement coronaire selon les données de l'échodoppler après ajustement sur les autres modèles de risque.**



## 5. Discussion spécifique

### 5.1. Indice de pression systolique

Nous n'avons pas mis en évidence dans ce travail de lien significatif entre un IPS inférieur à 0,9 et la survenue d'évènements coronariens. Cette association a pourtant été largement démontrée dans différents types de population, y compris en population générale et semble communément admise<sup>227,232-235</sup>. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour discuter ce résultat.

La première est la prévalence de l'AOMI asymptomatique dans notre échantillon. La prévalence des IPS < 0,9 dépend des populations étudiées et de la valeur seuil déterminée comme étant anormale (ANAES 2006). La prévalence de l'IPS < 0,9 dans notre étude est de 4,6%, cette valeur est inférieure à celle obtenue dans la plupart des études qui ont évalué l'IPS dans des populations sélectionnées (populations recrutées en milieu hospitalier<sup>236,237</sup>, population sélectionnée sur la présence de facteurs de risque<sup>238</sup>, âge supérieur à 65 ans<sup>239-241</sup>). Compte tenu de la moyenne d'âge de notre population (50 ans environ) de la proportion de femmes et de la rigueur avec laquelle l'absence de symptôme ou d'antécédent cardiovasculaire a été confirmée, la prévalence d'IPS pathologiques est faible. En effet l'âge est un facteur de risque connu d'artériopathie des membres inférieurs<sup>239</sup>, ce qui est également retrouvé dans notre étude. Toutefois dans

notre étude, le nombre de patients ayant un IPS  $< 0,9$  reste faible par comparaison à la prévalence de 11% obtenue dans une étude dont le recrutement était effectué en médecine générale entre 40 à 80 ans<sup>242</sup>. Cette prévalence faible est responsable d'un manque de puissance dans les tests d'association. Par ailleurs, la restriction de l'échantillon aux sujets à plus haut risque, par exemple aux sujets âgés de plus de 50 ans ou aux sujets ayant un risque de Framingham d'au moins 10% ne modifiait pas ces résultats.

Les sujets présentant des artères incompressibles ont été exclus de cette analyse. Leur intégration dans les IPS « normaux » ne modifiait pas les résultats. De plus, les analyses ont été effectuées en considérant des sujets, et non pas des membres inférieurs comme cela a pu être le cas dans certains travaux. L'algorithme utilisé pour définir si un sujet présente globalement un IPS « normal », « abaissé » ou une médiacalcosse était le suivant : si un des deux IPS était inférieur à 0,9, le sujet était classé « abaissé » ; parmi les sujets restants si un des deux IPS était supérieur à 1,3, le sujet était classé « médiacalcosse » ; si aucune de ces conditions n'était remplie, le sujet était classé « normal ». Certains auteurs ont proposé une approche différente en calculant un seul IPS par sujet sous la forme du rapport de la plus haute pression de cheville sur la plus basse pression humérale. Le classement des participants grâce à cette méthode n'a pas modifié les résultats obtenus.

La dernière hypothèse intéresse le biais de mesure. Les IPS ont été évalués dans cette étude par de nombreux observateurs et la variabilité inter et intra-observateurs pourrait avoir une incidence sur nos résultats. De plus, il est probable que les méthodes de mesure des pressions de cheville ont été modifiées au cours de l'étude. Nous pensons que ce possible défaut de mesure a été propre à l'IPS et ne concerne pas les autres paramètres écho-doppler mesurés dans des conditions différentes.

## 5.2.Épaisseur intima-média

Compte tenu des caractéristiques de notre population, la valeur moyenne de l'EIM mesurée dans notre cohorte correspond aux valeurs obtenues dans la plupart des études<sup>189,243-245</sup>. L'âge, comme attendu, était significativement associé à l'EIM<sup>246</sup>.

Les données de la littérature montrent que les patients hypertendus ont une épaisseur intima-média plus importante que les patients normotendus<sup>247-249</sup>, dans notre étude l'écart est important entre ces 2 groupes (0,67 versus 0,62 mm,  $p < 0,001$ ). Sachant qu'une augmentation de 0,1 mm pourrait majorer le risque cardiovasculaire de 11%, on peut estimer que l'EIM est un marqueur du risque cardiovasculaire intéressant chez les patients hypertendus.

Comme dans la plupart des études<sup>127,250-254</sup>, nous retrouvons une association significative entre l'EIM et les facteurs de risque classiques tels que le tabac, l'hypercholestérolémie, le surpoids et le syndrome métabolique; chez les patients diabétiques, la valeur moyenne de l'EIM est supérieure à celle de la population non diabétique.

Le risque relatif univarié d'événement coronaire a été calculé pour une valeur de l'EIM supérieure à la valeur médiane mesurée dans la population. Une EIM supérieure à 0,64 mm est associée à un risque doublé de survenue d'événement coronaire. Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique de l'EIM en utilisant comme valeur seuil 0,8mm<sup>190,245,255,256</sup>, une épaisseur intima-média supérieure à 0,8mm étant considérée comme pathologique<sup>255</sup>. D'autres études utilisent des valeurs seuils pouvant aller jusqu'à

1,2 mm d'épaisseur<sup>188,193,257-259</sup>. Ainsi même pour de faibles augmentations de l'épaisseur intima-média, il existe une relation significative entre celle-ci et la survenue d'évènements coronariens majeurs<sup>192,258</sup>.

### 5.3. Sténoses carotidiennes

Dans notre cohorte, la prévalence des sténoses supérieure à 50% est seulement de 2%. La prévalence des sténoses carotidiennes dans une population à risque cardiovasculaire élevé, à fortiori hypertendue est habituellement de 5 à 10%<sup>150,151</sup>. Notre étude semble sous-estimer la prévalence des sténoses carotidiennes. Avant 50 ans, la fréquence des sténoses est inférieure à 1%<sup>149</sup>, ce qui pourrait expliquer en partie la faible prévalence de notre échantillon.

Les résultats de notre étude ne sont pas concordants avec les données de la littérature<sup>153,157</sup>. En effet, il n'y a pas de différence de prévalence des facteurs de risque, selon la présence ou l'absence de sténose. A noter le manque de puissance de notre étude pour étudier cette anomalie (47 sujets concernés).

La présence de sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 50% n'est pas significativement corrélée à une augmentation du risque d'évènements coronaire. De nombreuses études<sup>178,179,183</sup> ont démontré le lien significatif entre sténose et morbi-mortalité cardiovasculaire mais il faut signaler que l'AVC et l'AIT n'étaient pas inclus dans les événements cardiovasculaires étudiés dans cette analyse.

### 5.4. Plaques carotidiennes et fémorales

La prévalence des plaques carotidiennes et fémorales dans notre cohorte est respectivement de 23% et de 25%, ce qui correspond à la prévalence observée dans la plupart des études réalisées chez des patients asymptomatiques<sup>104,112,126,128,129</sup>.

Notre étude confirme l'association significative entre plaques carotidiennes et fémorales, et les facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies, et l'âge<sup>119,124,125,131</sup>. Elle apporte une notion supplémentaire en mettant en évidence un lien significatif entre le développement de plaques et la présence d'un syndrome métabolique. En accord avec les données de la littérature<sup>131,132,260</sup>, les plaques fémorales semblent donc être des marqueurs de l'exposition dans le temps à l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs au même titre que les coronaires.

La présence de plaques fémorales est fortement corrélée à la survenue d'évènement coronaire. La présence de plaque fémorale semble donc être un indicateur du risque cardiovasculaire. La courbe de survie montre que les plaques fémorales sont un marqueur particulièrement précoce de survenue d'évènements coronariens majeurs.

Nous retrouvons également une relation significative entre la présence de plaques carotidiennes et la survenue d'évènement coronaire, conformément aux données de la littérature<sup>127,129,132</sup>.

Ainsi la présence de plaques carotidiennes ou fémorales permet de dépister les porteurs d'une athérosclérose infraclinique<sup>103,104</sup>.

Notre étude n'a pas étudié l'association entre la survenue d'évènement coronaire et le caractère morphologique des plaques.



Les analyses ajustées sur le risque pré-test mettent en évidence la performance pronostique de l'écho-doppler dans la prédiction des évènements majeurs coronariens. Les plaques carotidiennes et fémorales sont des marqueurs indépendants et significatifs de la survenue d'évènements cardiovasculaires. La prise en compte de ces anomalies pourrait donc améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire chez des patients asymptomatiques. Ceci est également démontré après ajustement sur le modèle de score. A niveau de risque égal, un patient porteur d'une plaque fémorale a 3 fois plus de risque de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs qu'un patient sans plaques fémorales.

Nous avons également pu montrer que la présence d'au moins une anomalie écho-doppler augmente significativement le risque de survenue d'évènements coronariens majeurs indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels pris en compte dans les modèles standards d'évaluation du risque cardiovasculaire absolu. Un patient qui présente au moins une anomalie à l'examen écho-doppler a 3 fois plus de chance de survenue d'un évènement coronaire par rapport à un patient ayant un examen normal après ajustement sur le risque de Framingham.

Comme nous l'avons précédemment détaillé, la plupart des études ont évalué le rôle de l'un ou l'autre de ces paramètres dans la prédiction du risque cardiovasculaire. Ainsi chaque élément étudié séparément est un marqueur de risque cardiovasculaire absolu, mais la prise en compte de l'ensemble de ces anomalies par la réalisation d'un bilan écho-doppler complet apporte un gain dans la prédiction du risque cardiovasculaire absolu. Nous savons que la simple prise en compte des facteurs de risque traditionnels sous-estime le risque cardiovasculaire global chez les patients asymptomatiques à risque cardiovasculaire intermédiaire et élevé <sup>261-263</sup>. La réalisation d'un bilan écho-doppler permettrait de sélectionner les patients asymptomatiques à bas risque cardiovasculaire des patients à haut risque cardiovasculaire nécessitant une prise en charge thérapeutique intensive.

# Chapitre 6 : Apport pronostique additionnel intégré de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel

---

## 1. Objectifs spécifiques

Le but de ce travail était d'évaluer l'apport pronostique additionnel de l'examen physique, des anomalies ischémiques à l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel pour la prédiction du risque de premier événement coronaire chez l'adulte asymptomatique, au-delà de la stratification du risque obtenue par les facteurs de risque conventionnels seuls.

## 2. Constitution de la cohorte

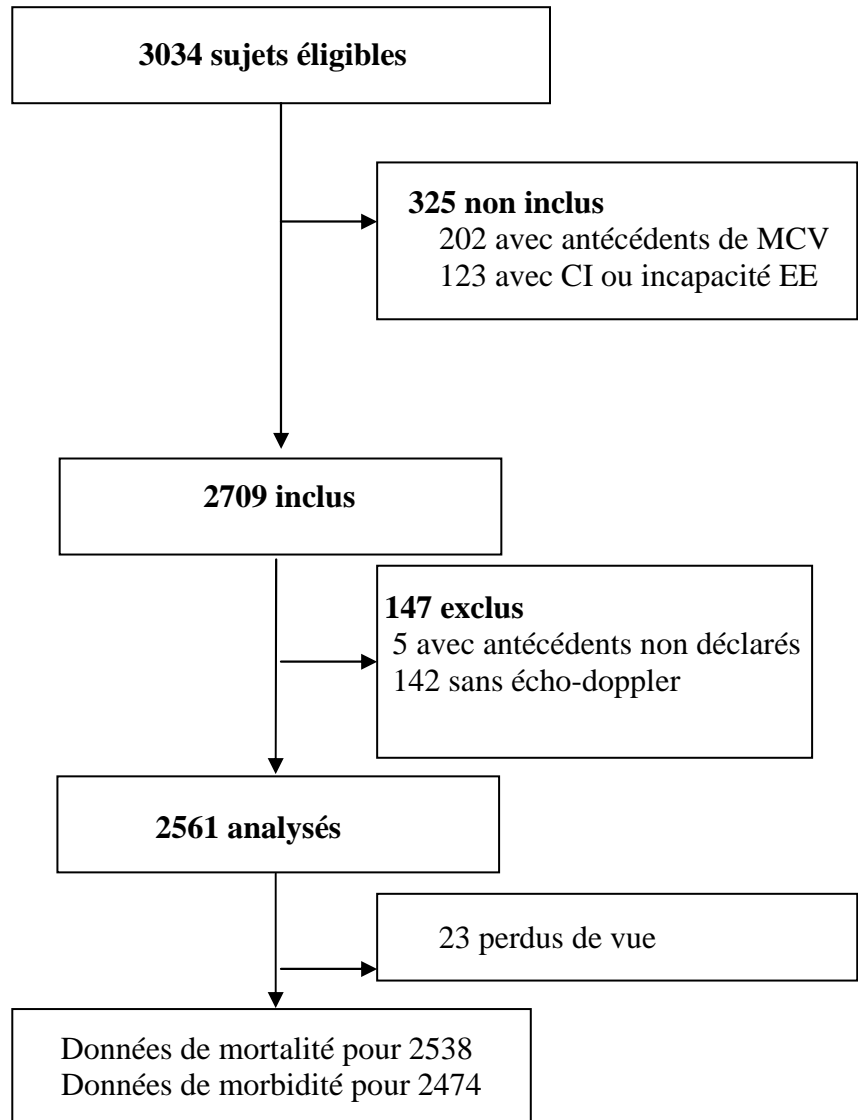
Les sujets inclus pour cette analyse correspondaient au deuxième suivi EVADEC. Les participants ont été recrutés entre 1995 et 2004. Cinquante trois pourcents étaient adressés par les médecins du CHU, 27% étaient adressés par leur médecin traitant et 20% se sont présentés de leur propre initiative. La méthodologie générale de l'étude a été décrite au chapitre 2. La durée médiane de suivi était de 6 ans.

Les différentes étapes de la composition de la cohorte sont indiquées à la Figure 35. Pendant la période d'inclusion, 3034 sujets ont été évalués pour participer à l'étude. Parmi eux, 325 n'ont pas été retenus en raison d'antécédents personnels ou de symptômes cardiovasculaires, ou de contre-indication à l'épreuve d'effort. Parmi les 2709 sujets inclus, 5 avaient des antécédents coronaires non déclarés découverts par les enquêtes complémentaires et 142 n'ont pas eu l'écho-doppler pour des raisons techniques et ont été exclus. Au terme du suivi, des données de morbidité étaient disponibles pour 2474 sujets, correspondant à un taux de perdus de vue de 3.4%.

## 3. Analyse statistique

Des analyses de variance et des tests du Chi2 ont été utilisés pour les comparaisons entre les groupes. Une valeur bilatérale du p de moins de 5% a été considérée comme statistiquement significative. Des courbes de Kaplan-Meier ont été construites pour décrire l'incidence des événements coronaires depuis le jour de l'inclusion, en fonction du résultat des différents tests.

Figure 35 : Constitution de la deuxième cohorte EVADEC



Les associations univariées et multivariées entre les résultats des tests non-invasifs et le risque d'événement coronaire ont été recherchées en utilisant des modèles à risques proportionnels de Cox ajustés sur les facteurs de risque traditionnels. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par le graphique  $\ln[-\ln(S(t))]$  vs  $\ln(t)$ . Les possibles interactions entre les variables ont été vérifiées. La valeur additionnelle de chaque test par rapport aux autres a été testée en calculant la statistique du rapport de vraisemblance entre des modèles comprenant ou non le test étudié.

Pour étudier l'amélioration de discrimination apportée par chaque test par rapport à l'information apportée par les facteurs de risque seuls, nous avons comparées plusieurs courbes ROC (receiver-operating-characteristics) pour la prédiction des événements coronaires, calculées sur la base de modèles emboîtés comprenant les facteurs de risque plus l'examen clinique, puis l'épreuve d'effort puis l'écho-doppler. Pour les modèles décrits ci-dessus, nous avons également calculé les critères d'information d'Akaike et Bayésien. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives correspondant à la prédiction obtenue par ces différents modèles ont été calculé en se basant sur une probabilité prédite de 0,20 pour définir un sujet à risque d'événement (qui est également la définition du sujet à risque d'après les équations de Framingham).

Les données ont été analysées avec le logiciel STATA 9.0 (Stata Corporation, College Station, Tex, USA).

#### 4. Résultats

Les caractéristiques des sujets inclus sont données dans le Tableau 36. L'âge médian était de 51 ans, 13% des sujets avaient moins de 40 ans et seulement 10% avaient plus de 65 ans. Le risque de Framingham moyen était de 10% à 10 ans. A l'examen clinique, 355 sujets (13.9%) présentaient au moins une anomalie, définie par un souffle vasculaire ou un pouls de cheville absent. L'épreuve d'effort était positive chez 6.4% des participants tandis qu'à l'écho-doppler, 949 sujets (39.1%) avaient au moins une plaque carotidienne ou fémorale.

Lors du suivi, un total de 94 sujets ont présenté un événement coronaire clinique défini, parmi lesquels 8 morts subites ou infarctus fatals, 24 infarctus, 15 syndromes coronaires aigus, 47 angors. L'incidence des événements coronaires au cours du suivi était de 6.6 / 1000 personnes.années. Au total, 36 sujets sont décédés. Par ailleurs, 70 sujets ont eu une revascularisation coronaire (pontage ou angioplastie).

L'ensemble des facteurs de risque classiques était associé au risque d'événement coronaire. Les Hazard ratios d'événement coronaire correspondant aux résultats des différents tests non-invasifs sont indiqués au Tableau 37 et la Figure 36 représente les comparaisons (tests du rapport de vraisemblance) entre les modèles emboîtés incluant les différents tests. L'ensemble des marqueurs étudiés était associé au risque d'événement coronaire après ajustement sur le risque de Framingham, à l'exception du souffle carotidien et de l'absence d'un pouls de cheville à l'examen clinique.

**Tableau 36 : Facteurs de risque et résultats de l'examen clinique et des tests non-invasifs à l'inclusion (n=2561)**

FACTEURS DE RISQUE		EXAMEN CLINIQUE	
Age	51.6 ± 10.5	PA systolique	137 ± 17.0
Homme	1583 (61.8)	PA diastolique	83.2 ± 9.0
Tabac actuel	613 (23.9)	IMC	26.0 ± 4.4
Diabète <sup>1</sup>	175 (6.8)	Tour de taille	89.6 ± 12.3
Hypertension <sup>1</sup>	1235 (48.2)	Souffle carotidien	87 (3.4)
LDL-Cholestérol	1.62 ± 0.4	Souffle fémoral	80 (3.1)
HDL-Cholestérol	0.53 ± 0.1	Pouls TP ou P absent	253 (9.9)
Triglycérides	1.51 ± 1.6	Pouls TP et P absents	65 (2.5)
HDL bas <sup>1</sup>	437 (17.0)	<b>EPREUVE D'EFFORT</b>	
Statine	476 (18.6)	Epreuve d'effort positive	163 (6.4)
Antécédents familiaux <sup>1</sup>	271 (10.6)	<b>ECHO-DOPPLER</b>	
Sédentarité <sup>1</sup>	2076 (81.1)	Sténose carotide (>50%)	87 (3.4)
Syndrome métabolique <sup>1</sup>	473 (18.5)	Plaque carotidienne	591 (23.1)
Risque de Framingham (%)	10.8 ± 7.8	Epaisseur Intima- Media	0.63 ± 0.14
		Plaque fémorale	655 (25.6)
		Au moins deux plaques	571 (22.3)

1 : voir définition des facteurs de risque au chapitre 2

Au-delà des facteurs de risque traditionnels représentés par le risque de Framingham, la présence d'un souffle fémoral, puis l'épreuve d'effort positive puis l'IMT supérieure à 0.63 mm et enfin la présence d'une plaque fémorale restaient associés au risque en analyse multivariée et apportait successivement une information additionnelle significative au modèle de prédiction. Le hazard ratio le plus important correspondait à l'épreuve d'effort positive, suivie par la présence d'un souffle fémoral à l'examen physique.

Quel que soit le niveau de risque initial déterminé par l'équation de Framingham, l'incidence observée des événements coronaires augmentait avec le nombre d'anomalies cliniques ou paracliniques observées, dans une proportion de 1 à 40 environ (Figure 37). Les patients présentant au moins trois anomalies cliniques ou paracliniques, même lorsque leur niveau de risque pré-test est bas, ont une incidence d'événements coronaires observée de l'ordre de la prévention secondaire (« coronary risk equivalent » avec risque > 20% à 10 ans du NCEP/ATPIII<sup>3</sup>).

Le tableau 38 présente différents indicateurs de l'apport des différents tests au pouvoir discriminatif de la prédiction. L'ajout du souffle fémoral, qui était isolé par le modèle de Cox comme un facteur de risque puissant, aux facteurs de risque traditionnels n'entraînait pas d'amélioration des valeurs prédictives ni de la courbe ROC du modèle. En revanche, l'ajout de l'épreuve d'effort, puis de l'IMT et enfin de la plaque fémorale permet une augmentation incrémentale significative de l'aire sous la courbe ROC, une diminution du critère d'Akaike et une amélioration de la valeur prédictive positive de 50% environ avec l'ensemble des marqueurs, sans effet sur la valeur prédictive négative.

La figure 38 représente les courbes ROC du modèle avec les facteurs de risque seuls et du modèle avec les facteurs de risque, le souffle fémoral, l'épreuve d'effort, l'IMT et la plaque fémorale. La différence entre les deux aires représente l'apport à la qualité de la classification de l'ensemble des marqueurs étudiés.

**Tableau 37 : Hazard ratios d'événement coronaire selon les résultats des tests non-invasifs après ajustement sur le risque pré-test basé sur les facteurs de risque majeurs**

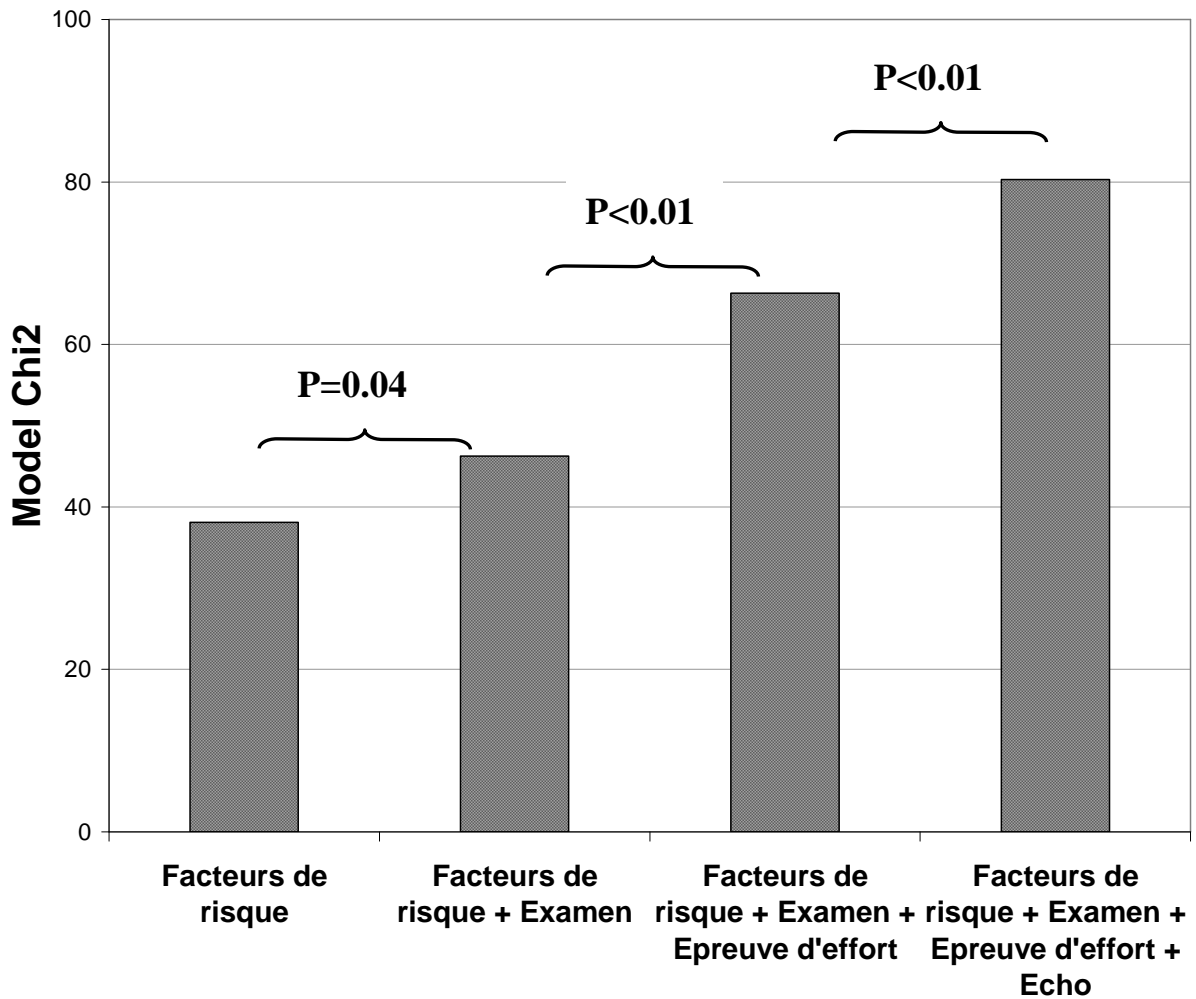
	Ajusté sur le risque pré- test*		Modèle 1 FDR + Examen		Modèle 2 FDR + Examen + EE		Modèle 3 FDR + Examen + EE + écho-doppler	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
	<b>Souffle carotidien</b>	1.16	0.37-3.66	-	-	-	-	-
<b>Souffle fémoral</b>	3.05	1.40-6.61	3.21	1.61-6.41	2.60	1.29-5.23	2.04	1.02-4.17
<b>Absence d'un pouls de cheville</b>	1.25	0.71-2.22	-	-	-	-	-	-
<b>Epreuve d'effort positive</b>	3.70	2.26-6.07	-	-	3.58	2.18-5.88	3.22	1.94-5.35
<b>EIM supérieure à la médiane (0.63)</b>	2.26	1.35-3.79	-	-	-	-	1.93	1.14-3.25
<b>Plaque carotide</b>	2.81	1.84-4.29	-	-	-	-	-	-
<b>Plaque fémorale</b>	2.39	1.54-3.56	-	-	-	-	1.73	1.11-2.70

\* risque à 10 ans de Framingham

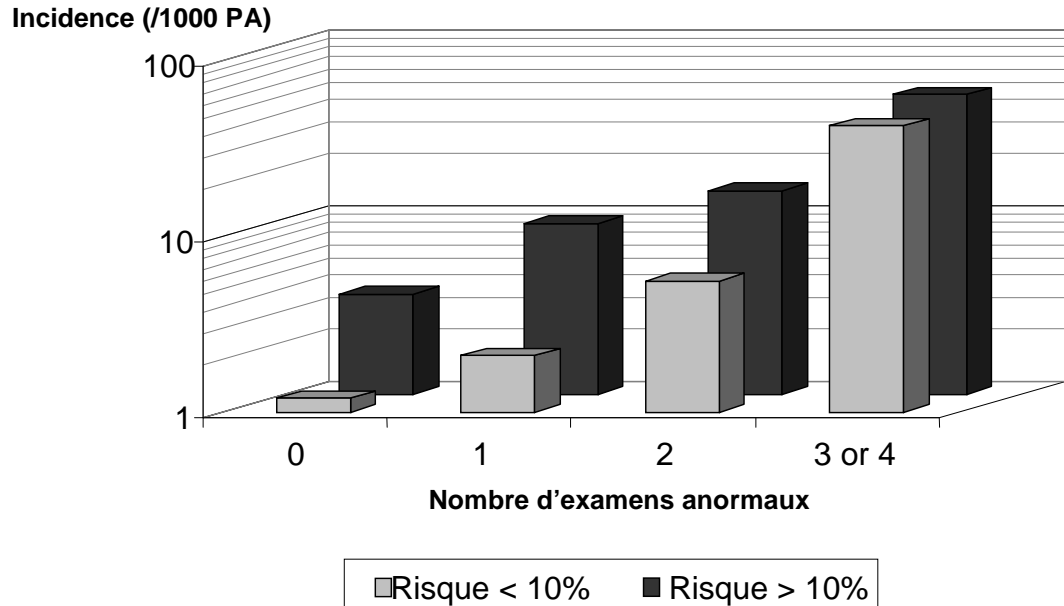
FDR = facteurs de risque

EE = épreuve d'effort

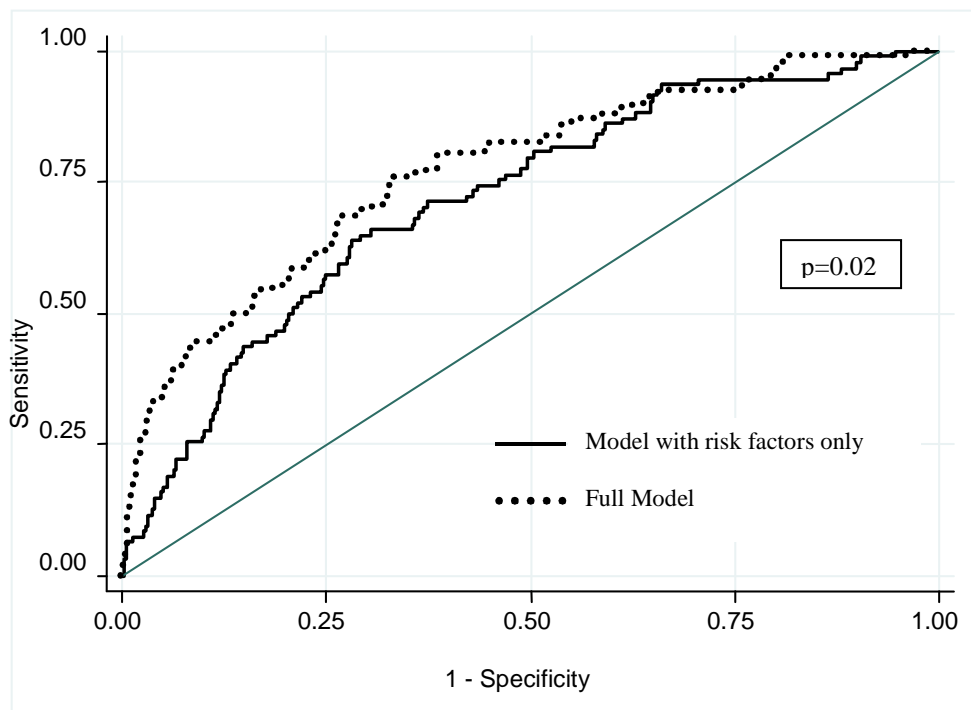
**Figure 36 : Information pronostique additionnelle apportée par l'examen clinique, l'épreuve d'effort et l'écho-doppler artériel par rapport à l'évaluation des facteurs de risque. Les données représentent la statistique du Chi2 de 4 modèles prédictifs différents.**



**Figure 37 : Incidence observée des événements coronaires selon le risque pré-test de Framingham et le nombre d'examens anormaux (comprenant le souffle fémoral, l'épreuve d'effort positive, l'EIM supérieure à 0,63) (échelle logarithmique)**



**Figure 38 : Discrimination additionnelle apportée par l'utilisation de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel pour la prédiction d'un premier événement coronaire.**





**Tableau 38 : Etude de l'apport pronostique de 5 modèles prédictifs différents**

	Aire sous la courbe ROC	Critère d'information d'Akaike	Sensibilité* (%)	Spécificité* (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
<b>Modèle 1</b>						
Risque de Framingham	0.732	748.9	3.2	99.4	15.8	96.4
<b>Modèle 2</b>						
Modèle 1 + Souffle fémoral	0.732	748.9	3.2	99.3	14.3	96.4
<b>Modèle 3</b>						
Modèle 2 + Epreuve d'effort	0.762	727.8	8.5	98.6	19.1	96.6
<b>Modèle 4</b>						
Modèle 3 + EIM	0.774	695.1	15.2	98.6	29.2	96.9
<b>Modèle 5</b>						
Modèle 4+ plaque fémorale	0.783	693.3	17.4	98.6	31.4	96.9

\* : valeur de la probabilité prédite pour laquelle un individu est considéré comme ayant une perdition positive : 0,20

## 5. Discussion

Dans cette étude prospective de prévention primaire, nous avons trouvé que des anomalies à l'examen clinique, à l'épreuve d'effort ou à l'écho-doppler artériel constituent chacune un facteur de risque significatif d'événement coronaire chez l'adulte asymptomatique et apportent chacune une information complémentaire au modèle de risque constitué par les facteurs de risque seuls. Les patients présentant 3 anomalies cliniques ou paracliniques dépassaient le seuil de l'équivalent de risque du coronarien du NCEP, même lorsque le risque pré-test de Framingham était inférieur à 10%. Contrairement à l'examen physique, l'épreuve d'effort et l'écho-doppler artériel étaient également capables d'améliorer significativement le pouvoir discriminatif de la prédiction, au-delà des facteurs de risque conventionnels. L'intégration de ces données au modèle de prédiction du risque permettait de doubler la valeur prédictive du modèle, sans affecter sa valeur prédictive négative.

A notre connaissance, la valeur diagnostique d'un souffle fémoral pour la détection d'une AOMI asymptomatique a été démontrée<sup>264</sup>, mais son utilité pronostique pour prédire le risque coronaire n'a jamais été étudiée. En revanche la valeur pronostique des autres examens non-invasifs étudiés dans cette étude a déjà été investiguée séparément auparavant. La présence d'un souffle carotidien asymptomatique a été retrouvée associée au risque d'AVC, d'infarctus et de décès<sup>21,265</sup>, ce qui a été confirmé par une méta-analyse récente<sup>266</sup>. Ceci n'a pas été confirmé dans notre cohorte de sujets plus jeunes et qui, contrairement aux études citées, incluait exclusivement des patients asymptomatiques et sans antécédents de maladie coronaire, dans une optique de prévention primaire pure. Il est également prouvé dans de nombreuses cohortes que le sous-décalage ischémique du segment ST est associé à un risque accru d'événement coronaire<sup>84-86,267</sup>. L'écho-doppler artériel quant à lui est un examen simple et peu coûteux. Une relation entre une EIM élevée et le risque cardiovasculaire a été retrouvée dans plusieurs études chez le patient asymptomatique<sup>188,221</sup>. C'était également le cas dans notre étude, avec toutefois un seuil pour définir une IMT « élevée » nettement plus bas que dans les études citées (0.63 mm contre plus de 1 mm). Une des limites de ce marqueur réside dans ses grandes exigences en termes de précision et de reproductibilité. La présence de plaques carotides non sténosantes apporte une information supplémentaire sur le risque coronaire, notamment lorsque la plaque est hypoéchogène ou anéchogène<sup>104,129</sup>, ce qui a également été retrouvé dans nos résultats. En revanche, peu de preuves étaient disponibles concernant la relation entre plaques fémorales et risque, après prise en compte des facteurs de risque traditionnels.

L'intérêt principal de ce travail, outre l'étude de la valeur pronostique du souffle fémoral qui était mal connue, est d'avoir évalué trois examens non-invasifs courants<sup>6</sup> dont l'examen clinique et d'en avoir étudié la valeur additionnelle respective pour la prédiction du risque. Malgré le nombre de sujets potentiellement concernés, l'apport de ces examens non-invasifs cliniques et paracliniques n'a pas été étudié simultanément dans des cohortes de sujets n'ayant ni symptôme ni antécédent cardiovasculaire. Une étude a retrouvé simultanément la valeur pronostique des plaques carotidiennes, de l'IMT et de l'épreuve d'effort chez 226 sujets diabétiques avec au moins un facteur de risque supplémentaire<sup>268</sup>. Une autre étude de prévention primaire a affirmé l'intérêt de l'écho-doppler carotidien chez 76 sujets hypercholestérolémiques avec épreuve d'effort positive<sup>269</sup>. La Rotterdam Study a été conduite en population générale chez des sujets de

plus de 55 ans et confirmait l'intérêt des plaques carotides, de l'IMT et de l'IPS au delà des facteurs de risque traditionnels<sup>270</sup>.

Cette étude a également plusieurs limitations. Une des principales préoccupations a déjà été abordée dans les chapitres précédents et est la généralisation des résultats étant donné que notre échantillon n'était pas strictement « population-based ». Les patients étaient adressés par leur médecin ou auto-adressés, ce qui peut être responsable d'un « healthy screenee effect ». Par ailleurs on peut penser que notre échantillon présente un niveau de risque pré-test supérieur à la population générale. En fait, seule la prévalence de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie étaient supérieures à celles observées en population générale dans la même région<sup>271</sup>, et ce profil de patient à risque intermédiaire correspond aux personnes examinées en pratique quotidienne pour une évaluation du risque cardio-vasculaire. L'incidence des événements coronaires majeurs était comparable à celle observée en population générale dans le même pays<sup>271</sup>. Une autre limitation de l'étude est le choix des examens : d'autres marqueurs non invasifs ayant prouvé leur rôle pronostique tels la mesure de l'IPS ou les calcifications coronaires au scanner n'ont pas été étudiées chez les patients. L'IPS inférieur à 0,9 n'a pas été retenu dans notre modélisation en raison de sa faible prévalence dans notre échantillon (4.6%). Le scanner coronaire quant à lui est un examen coûteux bénéficiant de peu de preuves en prévention primaire. De plus, lors de l'étude de l'épreuve d'effort, nous n'avons pris en compte comme anomalie que le sous-décalage du segment ST. Or de nombreuses recommandations plus récentes préconisent l'analyse systématique des mesures « non-ST »<sup>272</sup> telles que la capacité à l'effort, la réponse chronotrope ou la capacité de récupération, qui sont des facteurs pronostiques établis et qui n'ont pas été recueillis chez l'ensemble des sujets de la cohorte.

## Chapitre 7 : Discussion générale

---

### *Synthèse des principaux résultats des études EVADEC*

Les quatre analyses originales menées à partir des deux jeux de données des études EVADEC avaient pour but d'enrichir les connaissances sur la place des examens complémentaires de dépistage dans l'amélioration de la prédiction du risque coronaire chez l'adulte apparemment sain et asymptomatique.

Le premier travail était destiné à étudier l'apport pronostique de l'épreuve d'effort. Sur la base du suivi des 1051 premiers sujets inclus, une épreuve d'effort électriquement positive était associée à la survenue d'événements coronaires uniquement chez les sujets à plus haut risque (Risque de Framingham à 10 ans supérieur à 10%), y compris après ajustement sur les facteurs de risque. Les sujets avec une probabilité pré-test intermédiaire (10-15%) et une épreuve d'effort positive avaient une probabilité d'événement coronaire au moins équivalente à des sujets coronariens.

Dans une approche diagnostique transversale de 2736 sujets on démontrait que la présence d'un souffle fémoral apportait une information significative, au-delà des facteurs de risque traditionnels, à la fois sur la présence d'AOMI asymptomatique, définie par un IPS < 0,9 et sur la présence de plaque fémorale. La présence de souffle carotidien n'apportait pas d'information sur la présence de sténose ou de plaque carotidienne, de plaque fémorale ou d'artériopathie asymptomatique.

Dans un troisième travail, on a étudié l'association des anomalies observées à l'écho-doppler artériel avec la survenue ultérieure d'événements coronaires. Alors que 40% des sujets étaient porteurs de plaques, de sténoses ou d'AOMI asymptomatiques, une EIM modérément augmentée ou la présence de plaques carotidiennes ou fémorales était associées au pronostic, après ajustement sur le risque de Framingham.

Enfin, dans une approche intégrée, la présence d'un souffle fémoral, d'une épreuve d'effort positive, d'une EIM supérieure à 0.63mm ou d'une plaque fémorale apportait une information additionnelle significative au modèle au-delà des facteurs de risque conventionnels seuls. L'introduction successive dans le modèle des facteurs de risque, de l'épreuve d'effort, l'EIM, puis des plaques fémorales permettait une augmentation incrémentale de l'aire sous la courbe ROC et d'une augmentation de 50% de la valeur prédictive positive sans effet délétère sur la valeur prédictive négative. Les patients avec au moins trois anomalies avaient un risque équivalent aux patients coronariens.

### *Mode de recrutement*

L'intérêt scientifique de nos résultats est conditionné en partie par la transposabilité de ces résultats à d'autres populations que celle concernée par notre recrutement. Ceci pose un point de discussion majeur car notre étude n'était pas menée en population et en raison du recrutement hétérogène, non conditionné par un niveau de risque défini. En réalité, le mode de recrutement des études réalisées dans un contexte similaire, présentées en partie au tableau 20 est très peu décrit dans les publications originales mais se rapproche de celui de notre étude. Il n'existait pas dans notre étude, ni

dans celles citées en références, de critères d'inclusion strict, hormis celui d'avoir réalisé un bilan-cardiovasculaire non invasif. En particulier, les patients inclus n'ont pas été sélectionnés puis invités à participer à ce bilan, comme cela pourrait se voir dans un dépistage organisé. Ils ont participé soit de leur propre initiative, soit sur recommandation de leur médecin traitant ou de leur cardiologue. Notre échantillon est donc hétérogène et contient aussi bien des sujets à risque « intermédiaire » venus pour s'assurer de leur bonne santé que des sujets à très haut risque adressés par leur médecin du fait de l'accumulation de facteurs de risque. Les sujets à bas risque sont certainement sous représentés dans notre échantillon, les sujets ayant 0 ou 1 facteur de risque représentant environ 30% des patients.

De manière à situer notre échantillon par rapport à la population générale, nous avons comparé la prévalence des facteurs de risque et l'incidence des événements majeurs à 3 populations « générales » différentes (Tableau 39). Concernant la prévalence des facteurs de risque, seul le cholestérol total, et à un moindre degré la pression systolique sont plus élevés dans notre échantillon que dans la population française dont il est issu. La prévalence de l'obésité, du tabagisme ou du diabète sont similaires. Parallèlement, l'incidence des événements majeurs est similaire à celle observée en population générale française. Comparés à une population à forte incidence (Glasgow), les patients de notre étude ont également une pression artérielle et un cholestérol toujours plus élevé mais les incidences de l'étude EVADEC sont pourtant légèrement inférieures. Notre échantillon est donc globalement à haut risque, tout en conservant les caractéristiques propres d'un pays sud-européen à faible incidence. En effet, nous avons comparé dans la figure 39 le nombre d'événement prédits par le score américain de Framingham au nombre d'événements réellement observés dans la première cohorte EVADEC. Il y a donc, en dépit de leur haut risque global, une surestimation du risque de nos sujets par la formule américaine de Framingham. La prise en charge renforcée des facteurs de risque de nos participants, ainsi que l'effet propre du dépistage ont pu également participer à cette incidence paradoxalement faible. Il n'est pas possible de préciser dans quelle mesure puisqu'il n'y a pas de groupe « non-dépisté » de référence possédant le même niveau de risque.

### *Caractéristiques des patients inclus*

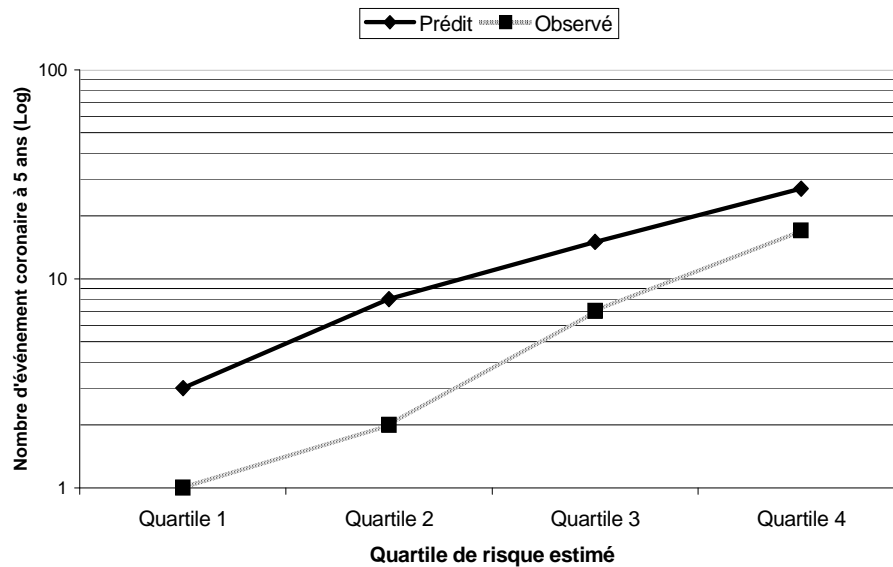
L'étude EVADEC a inclus une large fourchette d'âge, avec une inclusion à partir de 18 ans. Elle a également inclus plus d'un tiers de femmes. Enfin, les études réalisées auparavant avaient comme critère d'inclusion l'absence de symptôme ou d'antécédent déclaré par le sujet. La plupart d'entre elles n'ont pas exclu les patients présentant une séquelle électrique d'infarctus ou des antécédents coronaires découverts après examen et enquête complémentaire<sup>220</sup>.

**Tableau 39 : Comparaison de la prévalence des facteurs de risque des 2136 sujets de l'étude EVADEC âgés de 35 à 64 ans à une population à faible incidence de cardiopathies ischémiques (MOPOP 3 France et MONICA Toulouse), et à une population à forte incidence de cardiopathies ischémiques (MONICA Glasgow)**

	MOPOP 3 France <sup>273</sup>		MONICA Toulouse <sup>271</sup>		MONICA Glasgow <sup>271</sup>		EVADEC	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
<b>Années d'étude</b>	12,2	11,5	-	-	-	-	12,1	11,1
<b>IMC</b>	26,8	25,9	26,1	24,5	26,8	26,9	26,7	24,8
<b>Obésité (%)</b>	17,8	17,5	-	-	-	-	15,9	14,9
<b>Surpoids (%)</b>	47,2	29,3	-	-	-	-	41,5	39,4
<b>Tabagisme actuel (%)</b>	25,6	15,9	24	22	41	41	25,7	20,6
<b>PAS (mm Hg)</b>	136	129	125	117	133	126	139	132
<b>PAD (mm Hg)</b>	85	80	-	-	-	-	86	80
<b>CT (mg/dl)</b>	229	227	224	217	236	236	240	253
<b>HDLC (mg/dl)</b>	51	64	-	-	-	-	48	63
<b>Diabète (%)</b>	9,1	7,9	-	-	-	-	7,7	5,3
<b>Taux d'incidence (/100 000 PA)</b>	-	-	226	35	744	269	330	27

La prévalence des facteurs de risque a été recalculée dans ce tableau pour les 22136 sujets âgés de 35 à 64 ans, de manière à respecter l'âge d'inclusion dans les études MONICA et MOPOP

**Figure 39 : Comparaison des événements coronaires prédits par le risque de Framingham aux événements observés dans la cohorte, en fonction du quartile de risque**



De plus peu d'études ont utilisé une mesure directe des facteurs de risque majeurs, et non les facteurs déclarés par le patient. Il est cependant possible de comparer la prévalence de ces facteurs de risque dans notre échantillon avec ceux mesurés par exemple dans l'étude de Gibbons (Etats Unis) ou de Laukkanen (Finlande). Ces échantillons sont très hétérogènes et aucun n'a évalué le risque cardiovasculaire global. Notre échantillon semble cependant se distinguer par un haut degré de pression systolique (137 mm Hg dans notre étude vs 121 chez Laukkanen et 134 chez Gibbons). Le cholestérol total est supérieur à celui de Gibbons et col. mais identique à celui de Laukkanen et col. Les autres facteurs de risque sont comparables.

Quatre études avaient une incidence d'événement composite comparable à la nôtre : l'étude de Framingham, et les études de Bruce, Froelicher et Mc Henry qui n'avaient inclus aucune femme.

### *Choix de l'événement étudié*

L'événement composite que nous avons étudié dans les analyses de survie comportait les angors stables et instables, les infarctus et les décès d'origine cardiovasculaire. Certaines études ont critiqué l'utilisation de l'angor stable comme événement à prédire. Selon eux, l'angor stable est un événement moins important du fait que l'intervention thérapeutique puisse attendre l'apparition des symptômes, en l'absence de preuve de l'efficacité d'une intervention précoce. De plus, l'utilisation de l'angor stable comme événement aurait une faiblesse méthodologique : l'existence d'une précédente EE positive peut inciter à interpréter plus facilement une douleur thoracique comme angineuse. Cependant, à l'ère de la maîtrise des coûts de santé, des consultations répétées pour des symptômes d'aggravation progressive impliquent des coûts importants et c'est pour cela que certaines études, dont EVADEC, ont utilisé des événements « composites » comprenant l'angor stable<sup>86-88,215,216,274,275</sup>.

L'utilisation des décès cardiovasculaires a également été fortement remise en question<sup>184</sup>, sur l'argument que la cause du décès était fréquemment mal codifiée, aboutissant à des erreurs de classement préjudiciables. Ces reproches concernent principalement les études utilisant les certificats de décès ou des registres de mauvaise exhaustivité, et non la nôtre, pour laquelle le caractère cardiovasculaire de chaque décès a été validé par des critères standardisés.

### ***Place des interventions non-contrôlées***

Une des principales limitations de ce travail est l'absence de contrôle des interventions éventuellement instaurées chez les patients après leur bilan cardiovasculaire. En effet, notre travail n'est pas un essai d'intervention mais une cohorte prospective qui appartient aux études d'observation, comme l'ensemble des travaux disponibles dans la littérature. Ceci rend l'interprétation des résultats plus délicates car on peut penser que les sujets qui ont eu un examen (EE ou écho-doppler artériel) anormal ont bénéficié de mesures de prévention plus agressives allant de la simple motivation à la revascularisation mécanique, en passant par l'instauration de traitements médicamenteux en principe réservés à la prévention secondaire. Un tel biais aurait tendance à sous-estimer la relation entre les anomalies des examens non-invasifs et incidence des événements. Nous n'avons pas accès dans notre étude aux traitements médicamenteux de prévention secondaire instaurés à l'issue d'un test anormal. Les classes thérapeutiques concernées sont essentiellement les bêta-bloquants et les antiagrégants plaquettaires, les statines, voire les IEC. Une anomalie des tests non-invasifs pourrait également interagir avec d'autres traitements de prévention primaire par le biais d'une meilleure observance<sup>74</sup>. Les seules données disponibles étaient les traitements suivis avant le bilan d'une part et au terme du suivi d'autre part et ne nous ont donc pas permis d'analyser l'influence de ces traitements. Pour la maladie coronaire, nous pensons que de tels traitements ont rarement été prescrits sans la notion d'une maladie coronaire angiographiquement documentée. Il n'existe pas en effet de recommandation en cardiologie préconisant une classe médicamenteuse particulière devant la découverte d'une ischémie silencieuse à l'épreuve d'effort, hormis le contrôle des facteurs de risque. En revanche, un IPS inférieur à 0,9, même sans claudication clinique, définit d'après l'HAS l'existence d'une AOMI infra-clinique justifiant des thérapeutiques validées dans cette pathologie vasculaire : antiagrégants, IEC, statines<sup>111</sup>.

Un autre problème est posé par la proportion de patient qui a bénéficié d'une exploration coronarographique et/ou de revascularisation par angioplastie ou pontage. La proportion de patients coronarographiés était 7 fois supérieure dans le groupe ayant eu une EE positive, ainsi que la proportion de patients revascularisés, comme cela pouvait être attendu. Cette différence est expliquée par la présence du biais de vérification ou « Work-up bias » selon lequel le test de vérification est plus souvent appliqué aux sujets positifs au test de dépistage. En raison de ce biais, et contrairement à beaucoup d'études antérieures, nous n'avons pas inclus les revascularisations dans notre événement composite. Il s'agit pourtant de patients qui ont directement « bénéficié » de la procédure de dépistage, qui présentaient une prévalence élevée d'examen non-invasifs anormaux. Quoiqu'il en soit, l'absence totale de recommandation sur la conduite à tenir devant la découverte d'une EE positive dans ce contexte a impliqué un caractère aléatoire dans le choix des sujets qui ont eu une coronarographie, puis dans le choix des sujets qui ont eu une procédure de revascularisation devant une lésion angiographiquement significative.



La suite de la publication des résultats de l'étude COURAGE<sup>276</sup>, postérieure à notre étude, et concernant des patients avec angor stable, a contribué à faire naître une certaine prudence chez les cardiologues interventionnels quant à la revascularisation en prévention primaire. Il faut également noter qu'en l'absence de retentissement hémodynamique ou de symptôme, la conduite à tenir devant des anomalies de l'échodoppler artériel carotidien ou fémoral reste à préciser.

## Conclusion et perspectives

---

Parmi tous les motifs décrits dans ce travail, la principale raison pour laquelle le principe même d'un dépistage systématique de l'athérosclérose infraclinique est largement débattu est l'absence de preuve du bénéfice des examens de dépistage en termes de morbi-mortalité pour le patient. L'intérêt du dépistage de la maladie elle-même et les éventuelles implications de santé publique qui en découlent constitue le vrai enjeu de ce débat toujours actif en cardiologie préventive depuis une quarantaine d'années. Cette controverse ne pourra progresser que par des essais d'intervention longs, coûteux et impliquant un grand nombre de sujets en raison de l'incidence relativement faible en prévention primaire. L'étude DIAD<sup>277</sup>, publiée au mois d'avril 2009, est à notre connaissance le seul essai contrôlé randomisé ayant étudié l'intérêt du dépistage de la cardiopathie ischémique en prévention primaire. Cette étude négative, qui a étudié le bénéfice du dépistage par scintigraphie myocardique chez 1123 diabétiques asymptomatiques suivis pendant 5 ans, a ouvert une voie jusqu'alors inexplorée. La majorité des auteurs ont déplacé la question vers l'apport des examens complémentaires à l'évaluation du risque cardiovasculaire au travers de travaux d'épidémiologie d'observation.

Nous avons montré dans les travaux présentés dans cette thèse que les trois examens non-invasifs les plus courants, simples et peu coûteux, sont capables d'apporter une information diagnostique et pronostique significative, au-delà des facteurs de risque majeurs, sur le risque coronarien en prévention primaire. Notre travail était essentiellement basé sur des modélisations par des équations de risque.

Dans une prochaine étape, il faudra déterminer l'apport éventuel de tels examens à la classification et à la stratification individuelle du risque, dans une approche moins populationnelle et moins paramétrique. Il s'agira de déterminer quels sujets pourraient « bénéficier » de ces examens en changeant de catégorie de risque grâce à leur réalisation, entraînant des implications thérapeutiques, de manière à pouvoir proposer une conduite à tenir pratique.

## Publications

---

### Articles originaux dans des revues internationales à comité de lecture

- Cournot M, Taraszkievicz D, Galinier M, Chamontin B, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Puel J, Ferrières J. Is Exercise testing useful to improve the prediction of coronary events in asymptomatic subjects? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 ; 13(1) : 37-44
- Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Galinier M, Ferrières J. Accuracy of the screening physical examination to identify sub-clinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg* 2007 ; 46 : 1215-21
- Cournot M, Taraszkievicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Carrié D, Ferrières J. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J* (en révision)
- Maloizel J, Cournot M, Ferrières J, Cambou JP, Taraszkievicz D, Boccalon H, Galinier M, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Bura A. Carotid and femoral ultrasound improves cardiovascular risk prediction in asymptomatic subjects (soumis)

### Articles dans des revues françaises à comité de lecture

- Cournot M, Ferrières J. Exercise Stress Testing and Primary Prevention. *Arch Mal Cœur Vaisseaux* 2006 ; 99(10) : 1-9

### Autres articles

- Cournot M. Valeur pronostique de la capacité d'effort. *Réalités Cardiologiques* 2007 ; 236 : 35-39
- Cournot M. Quelles explorations pour évaluer le risque cardiovasculaire du sujet sain ? *Abstract Athérosclérose* 2007 ; 6 : 12-15
- Cournot M. Que répondre aux demandes d'épreuves d'effort systématiques des fédérations sportives. *Réalités Cardiologiques* 2007 ; 228 : 35-36
- Cournot M. Epreuve d'effort chez le sujet asymptotique. *Arch Mal Cœur Vaisseaux pratique* 2006 ; 153 : 13

### Communications

- Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Galinier M, Ferrières J. Reliability of the screening physical examination to identify asymptomatic subjects needing further assessment of subclinical atherosclerosis. *Congrès de l'European Society of Cardiology, Vienne, 2007*
- Cournot M, Taraszkievicz D, Boccalon H, Galinier M, Chamontin B, Hanaire-Broutin H, Cambou JP, Puel J, Ferrières J. Utilité de l'examen clinique vasculaire pour identifier

les sujets asymptomatiques nécessitant une recherche complémentaire d'athérosclérose infraclinique. *Congrès annuel de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose*. 2007.

- Maloizel J, Cournot M, Ferrières J, Cambou JP, Guilloux J, Boccalon H. Intérêt de l'examen échodoppler artériel en prévention primaire pour la prédiction du risque cardiovasculaire : résultats de l'étude EVADEC-VASC. *Congrès de la société française de médecine vasculaire*. 2007.
- Cournot M, Taraszkievicz D, Galinier M, Chamontin B, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Puel J, Ferrières J. Utilité de l'épreuve d'effort pour prédire l'événement coronaire chez le sujet asymptomatique. Printemps de la cardiologie 2006. *Arch Mal Cœur Vaisseaux* 2006 ; 99(4) : 310 (abstract)
- Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Agrinier N, Elbaz M, Roncalli J, Chamontin B, Hanaire-Broutin H, Ferrières J. Caractéristiques d'une cohorte de 3500 sujets ayant bénéficié d'un bilan de dépistage cardiovasculaire. *Congrès annuel de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose*. 2006.

## Original Scientific Paper

# Is exercise testing useful to improve the prediction of coronary events in asymptomatic subjects?

M. Cournot<sup>1</sup>, D. Taraszkievicz<sup>2</sup>, M. Galinier<sup>3</sup>, B. Chamontin<sup>4</sup>, H. Boccalon<sup>5</sup>, H. Hanaire-Broutin<sup>6</sup>, J. Puel<sup>2</sup> and J. Ferrières<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département d'Epidémiologie, INSERM U558, CHU Toulouse, <sup>2</sup>Service de Cardiologie B, CHU Toulouse, <sup>3</sup>Service de Cardiologie A, CHU Toulouse, <sup>4</sup>Service de médecine interne et hypertension artérielle, CHU Toulouse, <sup>5</sup>Service de Médecine vasculaire, CHU Toulouse and <sup>6</sup>Service de Diabétologie, CHU Toulouse, France.

**Objective** The value of exercise testing (ET) in asymptomatic subjects remains controversial and is unknown in countries with a low coronary heart disease (CHD) incidence. The aim of this study was to investigate the ability of ET to improve the prediction of a first coronary event in such a population.

**Methods** Using a prospective cohort study, 1051 consecutive healthy asymptomatic adults were enrolled in a cardiovascular screening program including ET. The pre-test risk of CHD was evaluated by the 10-year Framingham risk function. Positive ET was defined as a horizontal or downsloping ST-segment depression  $\geq 1.0$  mm. The primary outcome was total coronary events (CE) occurrence, including cardiac deaths, acute myocardial infarction and stable or unstable angina. The mean follow-up period was six years.

**Results** Subjects were aged 18–79 years and 36% were women. A total of 89 subjects (8.5%) had a positive ET. Positive exercise testing was associated with CE occurrence in a univariate analysis only in subjects with higher pre-test risk, defined by a 10-year Framingham risk  $>10.4\%$  (hazards ratio [HR]=2.61 [95% CI 1.07–6.40]). In this risk category, ET was able to provide incremental information over the major risk factors in both men and women (risk factor-adjusted HR for positive ET=2.86 [95% CI 1.14–7.20]). This risk excess in subjects with positive ET persisted even when a coronary revascularisation was performed. Subjects with intermediate pre-test probability (10–15%) and positive ET had a post-test probability of CE largely equivalent to the probability in subjects with known CHD.

**Conclusion** Additional information provided by ET in subjects with a pre-test risk at 10-years  $>10\%$  should lead to a more efficient use of risk-reducing therapies than it would be the case in this risk category with the analysis of traditional risk factors only. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13:000–000 © 2006 The European Society of Cardiology

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2006, 13:000–000

Keywords: exercise testing, coronary heart disease, screening, primary prevention, cohort study

## Introduction

Exercise testing (ET) is widely used by clinicians as a diagnostic test in the evaluation of patients with symptoms or history of coronary heart disease (CHD). However, its utility as a screening or prognostic test in asymptomatic subjects remains controversial. Screening with ET in such a population may reduce CHD incidence and mortality in two different ways. The first diagnostic-

based one aims at detecting subjects with severe and asymptomatic coronary artery lesions, whose prognosis could be improved by revascularisation. However, no strong evidence supports the potential benefits of revascularisation procedures in asymptomatic subjects and the real accuracy of ET in this setting. The second one is prognosis-based and suggests that ET could help to detect people at high risk of CHD, who could benefit from intensive and aggressive risk factor management. Nowadays, there is no randomised intervention trial data to assess this allegation. Available prognostic information is provided by observational studies, conducted since the 1970s, investigating the relationships between several

Correspondence and requests for reprints to Jean Ferrières, MD, MSc, FESC, Unité de prévention de l'Athérosclérose, Service de Cardiologie B, Unité 02, Bat H1, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 09, France  
Tel: + 33 (0) 561 521 70; fax: + 33 (0) 561 323332;  
e-mail: jean.ferrieres@cict.fr

exercise variables, such as silent ischaemia, exercise capacity or ventricular arrhythmia on the one hand, and occurrence of CHD events or deaths [1–5] on the other hand. International guidelines used these data not to recommend ET in asymptomatic subjects with low risk of CHD [6–8] because of an unacceptably large number of false positive and the poor accuracy of ET in asymptomatic subjects without previous risk stratification. Thus, more recent studies [9–12] have investigated the additional information provided by supplementing with ET the recommended risk-factor-based screening [13]. This additional information seems to depend on the pre-test risk [12] and on the primary end-point (total mortality [12] or CHD incidence [11]). However, this has never been assessed in a country with a low incidence of CHD, where a supplementary tool for risk stratification is highly needed since cardiac events are uncommon and difficult to predict. Our hypothesis is that, in such countries, the assessment of CHD risk factors in clinical practice could be used to select subjects in whom screening should be completed by exercise testing. Thus, this study aimed at determining the ability of exercise testing to improve the prediction of individuals' risk of developing a first coronary event in a country with a low CHD incidence.

## Materials and methods

### Subjects

Between September 1995 and September 1999, 1250 consecutive healthy asymptomatic subjects aged 18–79 years, self-referred or referred by primary-care physicians and cardiologists to our preventive cardiology unit for an evaluation of their risk factors and a routine ambulatory cardiovascular screening, were included in a prospective cohort study. Patients who were ineligible for ET and who reported a past history of CHD or suspect cardiovascular symptoms were not included. Subjects were also excluded in case of left ventricular hypertrophy, definite Q-wave or left bundle branch block on standard electrocardiography at rest, and beta-blocker treatment on the examination day.

### Baseline clinical information

On the day of screening, all subjects provided information about their cardiovascular risk factors and lifestyle through a standardised questionnaire, derived from the MONICA population survey [14] carried out in the same region and administered by a single physician. Recorded data included a complete medical history concerning CHD risk factors, past history of cardiovascular disease, possible cardiovascular symptoms, medication, alcohol consumption and socio-professional data. All the subjects underwent physical examination, electrocardiography, a collection of a blood sample and exercise testing. Each subject gave an informed consent and authorisation from the appropriate ethics committee was obtained. The mean of two blood pressure measurements taken at rest

prior to exercise testing was used for analysis. The risk factors taken into account were: age ( $\geq 45$  years old for men,  $\geq 55$  years old for women), current cigarette smoking, hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg or documented use of antihypertensive drugs), diabetes mellitus (fasting glucose level  $\geq 126$  mg/dl or documented use of anti-diabetic drugs), hypercholesterolemia (LDL-cholesterol  $\geq 4.14$  mmol/l or documented use of lipid-lowering drugs), low HDL cholesterol level ( $< 1.03$  mmol/l for men,  $< 1.29$  for women), family history of premature CHD (CHD before 55 years in father or brother/65 years in mother or sister) and overweight (body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Four levels of leisure time physical activity were defined: no regular physical activity, light physical activity (i.e., less than once a week), moderate physical activity (i.e., 20 minutes at least, once or twice a week) and high physical activity (i.e., 20 minutes at least, three times a week or more). Although our sample was drawn from a country with a low incidence of CHD, baseline absolute cardiovascular risk was assessed using a 10-year Framingham risk function [15] and was used to define subjects with 'pre-test' risk of CHD. We did not use the SCORE project's formula [16] since it was designed to predict fatal cardiovascular events, whose numbers were too small in our study. Concerning the PROCAM European function [17], its applicability to men only in a selected age range (40–65 years) has limited its use.

Since a past history of CHD was an exclusion criterion, each subject's self-reported history was completed by a systematic confirmation including the review of all the medical records available in our hospital database, the interview of the patient's regular physician and consultation of the local CHD registry (belonging to MONICA-WHO project). Due to this thorough investigation, 21 initially eligible subjects were excluded because of non self-reported history of coronary artery disease. Moreover, 16 subjects have been excluded because of left ventricular hypertrophy on ECG, five because of definite Q-wave, two because of left bundle branch block and 17 because of beta-blocker treatment on the examination day. Overall, 61 subjects out of the 1250 initially enrolled were excluded.

### Exercise testing

All participants underwent a symptom-limited exercise testing. The ECG was continuously monitored during the exercise and continued for six minutes during the recovery period, using orthogonal and V1 to V6 leads. Heart rate and blood pressure were recorded every three minutes during the exercise and the recovery period and at peak exercise. The exercise test was stopped when the participant was unable or refused to continue or/and in case of: ventricular conduction or rhythm disorders,

decrease in systolic blood pressure  $\geq 30$  mmHg, systolic blood pressure  $\geq 240$  mmHg or diastolic  $\geq 120$  mmHg, electrocardiographic ischaemia or angina. Positive ET was defined as a horizontal or downsloping ST-segment depression  $\geq 1.0$  mm at 80 ms after the J-point, in at least two contiguous leads, occurring at any time of exercise or recovery period. Exercise electrocardiograms were read by two independent trained coders. A maximal exercise testing was defined as a peak heart rate  $\geq 85\%$  of the maximal predicted heart rate for a given age.

#### Follow-up and end-points

Morbidity and mortality data were obtained by mailed questionnaires or by telephone calls to patients and to their regular physicians. The survey was conducted in 2003. Incident cases of cardiovascular death, acute myocardial infarction (AMI) and stable or unstable angina during the survey period were collected, as well as hospitalisations for chest pain, coronary angiography and revascularisation procedures. Each reported case and causes of deaths were coded by a medical committee after the review of the medical records (medical history, ECG, cardiac enzymes +/- myocardial scintigraphy or/and coronary angiography reports) and the physicians' interviews, according to the PRIME study definitions [18]. Acute myocardial infarction was defined as one of the two sets of conditions: (1) new Q-wave or other new typical aspects of electrical necrosis; (2) symptoms (typical or atypical) and new (or increased) ischemia at ECG and enzymes  $>$  twice the upper limit of normal. Angina was defined as the presence of anginal pain and: positive angiography ( $> 50\%$ ) or positive scintiscan (if no angiography) or rest ECG changes (if no angiography or scintiscan). Unstable angina was coded when crescendo pain (change in frequency or severity of chest pain on exertion) or rest pain with resting ECG changes. Stable angina was coded when pain on exertion only was present (not at rest and not crescendo). Coronary death was defined by death with documented CHD event. Sudden death was defined as death occurring within one hour following the onset of symptoms without explanation [18]. Only the first event was taken into account for survival analyses.

The primary end-point of this study was the incidence of 'total coronary events' (CE) during a mean of six years of follow-up (1–101 months). The CE included cardiac deaths, sudden deaths, AMI and stable or unstable angina. During the survey period, 138 subjects (11% of eligible subjects) were lost to follow-up. Thus, survival analysis included 1051 subjects.

#### Statistical analysis

Analysis of variance and  $\chi^2$  tests were used for comparisons between groups. A two-sided *P* value of less than 5% was considered statistically significant. Univari-

ate association between positive ET and the risk of CE was analysed using Kaplan-Meier survival curves and the Log-Rank test. Multivariate analysis was performed using risk factor-adjusted, forced Cox proportional hazards model. Proportional hazards assumptions were checked by plotting of  $\ln[-\ln(S(t))] \text{ v } \ln(t)$ . Possible interactions among variables introduced in the model were checked. The incremental value of positive ET over the pre-test score was tested by calculating the likelihood ratio statistic between two models: one with risk factors only and the other with risk factors and exercise testing results. Subjects were stratified according to the presence of silent ischemia and their pre-test risk, defined by 10-year Framingham risk of CE [15]. Cut-off used for stratification in lower or higher pre-test risk category was the median (10.4%) of Framingham risk for our sample. In order to evaluate the clinical effects of positive ET on the risk of CHD occurrence within the next 10 years, we developed a simple equation allowing the calculation, for a given subject, of the post-test probability of developing CHD, according to the results of ET. This probability depends on the pre-test probability of CHD, clinically defined by Framingham risk score on the one hand and on the likelihood ratios for positive or negative ET on the other hand ([post-test probability = post-test odds/(1 + post-test odds)] and [post-test odds = pre-test odds \* likelihood ratio], with [pre-test odds = pre-test probability/(1-pre-test probability)]). The likelihood ratio for positive ET is (sensitivity/[1-specificity]) and the likelihood ratio for negative ET is ([1-sensitivity]/specificity). As we used censored data for this calculation, sensitivity and specificity of positive ET were defined as cumulative sensitivity and specificity for 10-years of follow-up and calculated as functions of time [19]. Data were analysed using the STATA 7.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, Tex, USA).

## Results

### Baseline characteristics and exercise testing results

Subjects were aged 18–79 years. More than one third of the sample was women. Among the 1051 included subjects, 89 (8.5%) had a positive ET. Nine subjects complained of chest pain and/or dyspnoea, of whom five had a positive exercise testing. Table 1 gives baseline characteristics of subjects with positive or negative ET. There was no significant difference in major risk factors (except for age) between subjects with positive or negative ET.

### Outcomes

During a mean (SD) follow-up of six (1.1) years, there were 18 (2.9/1000 person-years) deaths from all causes. A cardiac cause of death was identified in six subjects. Thirteen subjects (2.1/1000 person-years) had stable or unstable angina during the follow-up. Non fatal myocardial infarction occurred in 15 patients (2.4/1000 persons-years). Overall, CE incidence was 5.5/1000 persons-years.

Table 1 Baseline characteristics

	Negative ET n=962	Positive ET n=89	Total n=1051	P
Age (years) mean(SD)	51.2 (10.4)	55.8 (8.8)	51.6 (10.3)	<0.001
Women, n (%)	339 (35.2)	40 (44.9)	379 (36.1)	NS
Hypertension				
Systolic BP (mm Hg) mean (SD)	141 (17.8)	141 (17.8)	141 (17.8)	NS
Diastolic BP (mm Hg) mean (SD)	85 (9)	85 (10)	85 (9.1)	NS
Hypertension (160/95 mmHg) <sup>a</sup> , n (%)	317 (33.0)	30 (33.7)	347 (33.0)	NS
Hypertension (140/90 mmHg), n (%)	523 (54.4)	53 (59.6)	576 (54.8)	NS
Antihypertensive treatment, n (%)	180 (18.7)	20 (22.5)	200 (19.0)	NS
Diabetes				
Fasting glucose level (mmol/l) mean (SD)	5.55 (1.33)	5.77 (1.67)	5.55 (1.33)	NS
Non insulin-dependent diabetes, n (%)	103 (10.7)	12 (13.5)	115 (11.0)	NS
Anti-diabetic treatment, n (%)	42 (4.4)	5 (5.6)	47 (4.5)	NS
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> mean (SD)	26.1 (4.6)	26.3 (4.0)	26.1 (4.5)	NS
Overweight or obesity (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )	351 (36.5)	35 (39.3)	386 (36.8)	NS
Waist / Hip ratio mean (SD)	0.92 (0.08)	0.94 (0.08)	0.92 (0.08)	NS
Current cigarette use-n (%)	236 (24.5)	19 (21.4)	255 (24.3)	NS
Dyslipidaemia				
Total cholesterol (mmol/l) mean (SD)	6.39 (1.22)	6.36 (1.40)	6.39 (1.50)	NS
LDL-cholesterol (mmol/l) mean (SD)	4.29 (1.14)	4.19 (1.29)	4.29 (1.14)	NS
HDL-cholesterol (mmol/l) mean (SD)	1.32 (0.41)	1.32 (0.47)	1.32 (0.41)	NS
Triglycerides (mmol/l) mean (SD)	1.68 (1.29)	1.67 (1.06)	1.68 (1.27)	NS
Lipid-lowering drugs, n (%)	367 (38.1)	34 (38.2)	401 (38.1)	NS
LDL cholesterol $\geq$ 4.14 mmol/l, n (%)	494 (51.4)	51 (57.3)	545 (51.9)	NS
Low HDL-cholesterol <sup>b</sup> , n (%)	494 (51.4)	51 (57.3)	545 (51.9)	NS
Resting heart rate (bpm) mean (SD)	67.4 (10.1)	66.1 (12.3)	67.3 (11.0)	NS
Physical activity, n (%)				NS
None	324 (33.7)	30 (33.7)	354 (33.7)	
Light	468 (48.7)	49 (55.1)	517 (49.2)	
Moderate	127 (13.2)	5 (5.6)	132 (12.6)	
High	43 (4.5)	5 (5.6)	48 (4.6)	
Familial history of CHD, n (%)	238 (24.7)	24 (27.0)	262 (25.0)	NS
Menopause, n (% of women)	211 (62.2)	28 (70.0)	239 (63.1)	NS
Major risk factors (n) <sup>c</sup>	2.4 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 1.4	2.4 $\pm$ 1.2	NS
At least 2 major risk factors, n (%)	747 (77.6)	70 (78.6)	817 (77.6)	NS
10-year Framingham risk (mean; median)	12.1;10.4	14.7;11.4	12.3;10.4	0.002
Exercise testing duration (min) mean (SD)	11.5 (3.4)	10.2 (2.8)	11.4 (3.4)	<0.001
Percentage of maximal predicted HR (%)	96.8 (8.3)	96.1 (7.8)	96.7 (8.2)	NS
Peak heart rate (bpm) mean (SD)	163 (17)	158 (16)	163 (17)	0.003
Failure to reach target heart rate (%)	92 (9.6)	7 (7.8)	99 (9.4)	NS

Target heart rate=85% of maximal predicted heart rate for age; NS, non significant; <sup>a</sup>WHO threshold at the time of subjects' recruitment; <sup>b</sup>HDL-cholesterol <1.03 mmol/l (men)/1.29 mmol/l (women); <sup>c</sup>risk factors taken into account: age >45/55, LDL-cholesterol >4.14 mmol/l or treatment, HDL <1.03 mmol/l (men)/1.29 mmol/l (women), familial history of CHD, diabetes or anti-diabetic treatment, hypertension or anti-hypertensive treatment, current cigarette use.

#### Exercise testing and risk of total CE without prior risk stratification

In a univariate analysis including all the subjects without previous stratification on pre-test risk, the relative risk of CE in men and women with positive ET was 2.34 (95% CI, 0.97–5.64) (Table 2). Relative risks were significant for the occurrence of stable or unstable angina (hazards ratio [HR] = 4.73 (95% CI, 1.26–15.80)) but not for cardiac deaths or non fatal AMI (HR = 1.62 [95% CI, 0.44–6.18]). Milder silent ischaemia (ST-depression between 0.5 and 1 mm) was not associated with an increased risk of total CE. After adjustment for age, sex, diabetes, current smoking, systolic blood pressure and LDL-cholesterol, the multivariate relative risk for CE was 2.27 (95% CI, 0.87–5.59) for patients with positive ET.

#### Exercise testing and risk of total CE with previous risk stratification

The survival curves after a first stratification according to the Framingham pre-test risk and a second one, on the

results of ET, and corresponding hazard ratios are given in Figure 1 and Table 3. Of the 34 CE, only four occurred in the lower pre-test risk group, defined by a Framingham 10-year risk <10.4%. Furthermore, none of these four events occurred among subjects with positive ET. Hence, a positive ET had no significant influence on the risk of CE in subjects with lower pre-test risk and all subjects with a low pre-test risk were gathered in the Figure 1. Conversely, a positive ET was associated with a consistently increased risk in subjects with higher pre-test risk. As shown in Table 2, an incremental value of positive ET over the pre-test risk was found in a multivariate analysis only in subjects with higher pre-test risks, since the likelihood ratio test was significant only in this risk category. This is confirmed by Figure 2, which shows a consistent increase between pre-test and post-test probability when subjects with higher risk had a positive ET, while there was only a slight decrease in case of a negative test.



**Table 2** Relative risks of coronary events according to pre-test risk categories and exercise testing data

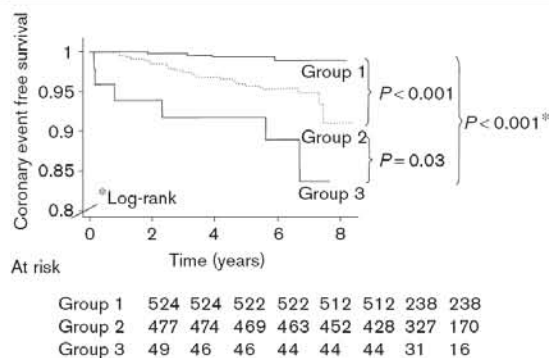
	Whole sample $n=1051$			Pre-test Framingham risk $\geq 10.4\%$ $n=526$		
	HR	95% CI	$P^b$	HR	95% CI	$P^b$
Failure to reach THR	0.93	0.29–3.06	0.9	0.82	0.25–2.70	0.7
Exercise duration in first tertile <sup>c</sup>	1.05	0.53–2.06	0.8	1.05	0.42–2.56	0.9
Positive ET						
Univariate analysis	2.34	0.97–5.64	0.07	2.61	1.07–6.40	0.03
Multivariate analysis 1 <sup>d</sup>	2.27	0.87–5.59	0.10	2.86	1.14–7.20	0.03
Multivariate analysis 2 <sup>e</sup>	2.07	0.86–5.02	0.13	2.42	0.99–5.93	0.06

THR, Target heart rate (85% of maximal predicted heart rate for age); <sup>a</sup>hazards ratio are not given for the half-sample with Framingham risk  $< 10.4\%$  and positive ET; <sup>b</sup> $P$  value of likelihood ratio test between one model with risk factors only and another model with risk factors and positive or negative ET. A  $P$  value  $< 0.05$  means a significantly higher likelihood of model with ET results; <sup>c</sup>hazards ratio for an exercise test duration in the lower tertile versus tertiles 2 and 3 (ref); <sup>d</sup>hazards ratio adjusted for age, sex, current tobacco consumption, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol and diabetes; <sup>e</sup>hazards ratio adjusted for 10-year Framingham risk of CHD.

**Table 3** Hazards ratio of coronary event in four groups resulting from risk stratification on pre-test risk and results of exercise testing

Group	$N$ (% with event)	Model 1			Model 2 <sup>b</sup>		
		HR	95% CI	$P$	HR	95% CI	$P$
Risk $< 10.4\%$ and negative ET	484 (1)	1	ref	–	1	Ref	–
Risk $< 10.4\%$ and positive ET	40 (0)	<sup>a</sup>	–	NS	–	–	–
Risk $\geq 10.4\%$ and negative ET	478 (5)	5.79	2.01–5.71	0.001	6.30	2.18–18.17	0.001
Risk $\geq 10.4\%$ and positive ET	49 (12)	15.11	4.26–53.59	$< 0.001$	16.44	4.63–58.29	$< 0.001$

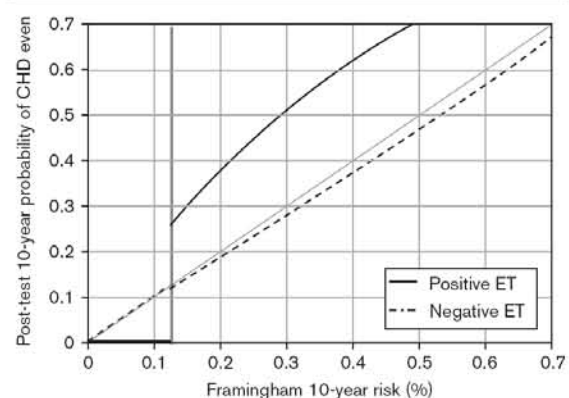
ET, exercise testing; <sup>a</sup>No event in the “positive ET” group; <sup>b</sup>All subjects with low risk were gathered in Model 2 (reference group).

**Fig. 1**

Coronary event free survival curves after stratification on pre-test cardiovascular risk and presence of silent ischaemia at exercise testing. Group 1: 10-year Framingham risk  $\geq 10.4\%$ . Group 2: 10-year Framingham risk  $\geq 10.4\%$  and negative ET. Group 3: 10-year Framingham risk  $\geq 10.4\%$  and positive ET.

### Revascularisation procedures and risk of total CE

Coronary angiography was performed in 18 patients within one month after their exercise test and five of them underwent a subsequent revascularisation procedure. Our sample can be subdivided into three groups. In group (a), ET was positive and further exploration by coronary angiography was performed within one month after exercise test (1.8% of the whole sample). In group (b), ET was positive but no further exploration by

**Fig. 2**

Ten-year post-test probability of coronary event, according to Framingham pre-test risk and the presence of silent ischaemia. The diagonal grey line represents the lack of modification of pre-test risk by silent ischaemia. The vertical black double bar represents the 10.4% cut-off in the 10-year Framingham risk, under which no incremental information is provided by exercise testing.

coronary angiography was decided (6.7% of the whole sample). In group (c), ET was negative (91.5% of the whole sample). Incidence of revascularisation procedures performed at any time of the follow-up period was 27.8% in group (a), 5.1% in group (b) and 2.1% in group (c). Concerning the main outcome, incidence of CE during the follow-up was 32.3/1000 persons-years in group (a),

8.3/1000 persons-years in group (b) and 4.9/1000 persons-years in group (c), with HR of 6.59 (95% CI, 2.22–23) and 1.69 (95% CI, 0.27–4.84) for comparison of groups (a) and (b) respectively with group (c) (reference).

## Discussion

In this prospective cohort of men and women from a country with a low incidence of CHD [20], we found that positive ET had an incremental value in the risk stratification process only in subjects with the highest pre-test risk (Framingham 10-year risk  $\geq 10.4\%$ ). Most of the previous studies were conducted in countries with a high incidence of CHD, namely, USA, and found a strong relationship between silent ischaemia and CE [1–3,21], death from cardiac causes [10,22] or death from any other cause [9]. We compared the 138 subjects lost to follow-up to the 1051 included in the survival analysis. Subjects lost to follow-up were younger (46.6 years old in lost to follow-up versus 51.6 years old in eligible subjects;  $P < 0.001$ ) but there was no further difference concerning either conventional risk factors or the 10-year Framingham risk. Hence, subjects lost to follow-up could account for a decrease in the statistical power of the study, but did not bias the relationship between exercise testing and prognosis.

In the present study, 21 subjects were excluded because of a personal history of CHD, prior to inclusion, and discovered by the systematic review of the patient's medical records or the consultation of the CHD registry [23]. Five of these subjects (24%) had a positive ET and 11 (52%) presented a CE during the follow-up. Thus, the inclusion of these patients in our sample would have meant a strong increase in the relative risk for positive ET and a higher statistical significance of the results (i.e., the crude relative risk of CHD in subjects with positive ET would have been 4.56 [95% CI, 2.38–8.75]  $P < 0.001$ , instead of 2.34 [95% CI, 0.97–5.64]  $P = 0.07$  in the present analysis). Usually, available studies have not been able to exclude such patients, actually managed in secondary prevention, because subjects' medical history was self-reported, without systematic confirmation of their status. This could also have conducted to a less significant association between positive ET and total CE in our study.

The use of stable angina and cardiac deaths as end-points in such studies have been criticised [24] but our study does not seem concerned by this controversy since all cardiac events and causes of deaths have been determined using standardised criteria after the review of all the useful medical data, as in several previous studies [21,25,26]. As in the MRFIT study [25], we found a higher predictive value of exercise testing for angina occurrence than for AMI (univariate HR = 4.73 [95% CI,

1.66–12.94] for angina and HR = 1.62 [95% CI, 0.34–6.18] for non-fatal AMI).

The incidence of CE was surprisingly low in our study, given the high prevalence of major risk factors. This high frequency of risk factors reflects the clinical characteristics of patients seen for cardiovascular screening in everyday practice. In our study, the prevalence of dyslipidaemia, hypertension and diabetes was higher than the prevalence observed in the general population in countries with a very high prevalence of CHD, such as Scotland (Glasgow) [27]. However, CE incidence was lower in our sample than in such countries, confirming the relatively low CHD incidence in these asymptomatic subjects despite their high risk and justifying the supplementation of risk-factor-based decision making with an additional tool.

A stratification on Framingham risk was necessary in the higher risk group ( $\geq 10.4\%$ ) since only four events occurred in the group with lower risk (1.25/1000 persons-years). This striking issue shows that the prediction of CHD risk, taking into account risk factors only, is clinically relevant for individuals in the lowest pre-test risk category. This result is confirmed by the lack of incremental value of silent ischaemia and the higher rate of false positive in this sub-group. On the opposite, the number of misclassification is higher in subjects with the highest risk and the use of exercise testing enabled an improved prognostic determination in this risk category, through a consistent modification in post-test probability of CE, mostly when ET was positive. Indeed, for a subject with an intermediate pre-test probability of 12%, the post-test probability of total CE is 25%, largely equivalent to the probability in a subject with known CHD [7]. The predictivity of positive ET according to the prevalence of conventional risk factors has already been studied in men by Gibbons *et al.* [28]. Unlike this study, we found that conventional risk factors had a more powerful influence on cardiac risk than positive ET, thus showing that risk assessment should begin with a systematic evaluation of major risk factors, as recommended.

The pre-test risk cut-off chosen for stratification was the median of the sample's 10-year Framingham risk (10.4%). This threshold is also recommended by the Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [7] to define the intermediate risk category for persons with multiple risk factors. Furthermore, a 10-year projected risk between 6–20% has been used to isolate individuals with intermediate risk, for whom further risk stratification with use of non-invasive procedures could be beneficial [29]. A recently published study [11], conducted in the Framingham cohort where CHD incidence is higher than in France, found the greatest additional

prognostic information in subjects with a 10-year Framingham risk of  $\geq 20\%$ .

It is an acknowledged fact that Framingham risk functions overestimate cardiovascular risk when applied to European countries [30]. In agreement with these results, the mean ratio between events predicted by the Framingham function and observed events across quintiles of risk was 2.5 in our study. Nonetheless, this does not affect our principal message, since our aim when using a cardiovascular risk function, was not to calculate individuals' absolute risk but to identify the subgroups of subjects with higher and lower pre-test risk.

Since our study was not a randomised trial, one of its main limitations is the potentially confounding role of non-controlled intervention on the prognosis. Indeed, it could be argued that subjects with silent ischaemia at exercise training may have a probability of CE occurrence decreased due to an intervention related to their positive test, such as surgical or interventional revascularisation procedures. This important potential bias has rarely been investigated in previous studies and could be responsible for an underestimation of the association between silent ischaemia and CE incidence in our study. Asymptomatic subjects who underwent coronary angiography justified by positive ET within one month after exercise training had a higher incidence of CE than those with positive ET without coronary angiography or those with negative ET. It only suggests that asymptomatic subjects who underwent a coronary angiography as a consequence of the results of exercise testing had a more severe disease, and then allows ruling out the bias above mentioned. Data on primary prevention drugs prescribed to subjects with positive ET were not available in our study and might also have accounted for an underestimation of the relative risk for positive ET. The most concerned therapeutic classes are beta-blockers and anti-platelet agents but maybe also other primary prevention drugs such as statins, by the way of a better observance [31]. However, we think that such treatments have seldom been prescribed without an angiographically documented CHD.

### Conclusion

In conclusion, our results showed an association between positive ET and prognosis among men but also women with high pre-test risk in a country with a low CHD incidence and suggest that risk stratification should start by a systematic evaluation of cardiovascular risk factors. In addition, exercise testing might be a useful tool to improve risk stratification and provides significant additional prognostic information in subjects with higher CHD risk, defined by a 10-year Framingham risk  $\geq 10\%$ . It provides no further prognostic information in individuals with lower conventional risk, which makes stratification beyond classical risk factors useless. Moreover,

revascularisation procedures do not seem to be able to unbalance the risk excess represented by positive ET. In subjects with higher risk, a positive ET makes the probability of CHD occurrence as high as in patients with already known CHD. This additional information should have implications in current practice in such asymptomatic patients, and lead to a more efficient use of risk-reducing therapies than it would be the case with the analysis of traditional risk factors only. However, the benefit of intensive drug therapy and revascularisation procedures in these 'high risk' patients remains unknown and needs further investigations, particularly controlled randomized trials.

### Acknowledgement

We thank all the physicians who participated in the preventive cardiology unit since 1995 and our patients' practitioners, who accepted to collaborate to this study. This study was supported by a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2001), CHU de Toulouse, France.

### References

- 1 Froelicher VF Jr, Thomas MM, Pillow C, Lancaster MC. Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974; **34** (7):770-776.
- 2 Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2** (3):565-573.
- 3 McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, Jordan JJ. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: A predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984; **70** (4):547-551.
- 4 Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; **343** (12):826-833.
- 5 Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, *et al.* Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38** (1):72-79.
- 6 Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; **106** (14):1883-1892.
- 7 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: Final report. *Circulation* 2002; **106** (25):3143-3421.
- 8 US Preventive Services Task Force. Screening for Coronary Heart Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2004; **140** (7):569-572.
- 9 Marwick TH, Case C, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J* 2003; **24** (13):1223-1230.
- 10 Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle DS, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J* 2004; **25** (11):786-798.
- 11 Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of Exercise Testing in the Prediction of Coronary Disease Risk Among Asymptomatic Persons as a Function of the Framingham Risk Score. *Circulation* 2004; **110** (14):1920-1925.
- 12 Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004; **292** (12):1462-1468.
- 13 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, *et al.* 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** (17):1601-1610.

## Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects

Maxime Cournot, MD,<sup>a,b</sup> Henri Boccalon, MD,<sup>c</sup> Jean-Pierre Cambou, MD,<sup>c</sup> Jérôme Guilloux, MD,<sup>c</sup> Dorota Taraszkiwicz, MD,<sup>a</sup> Hélène Hanaire-Broutin, MD,<sup>d</sup> Bernard Chamontin, MD,<sup>e</sup> Michel Galinier, MD,<sup>a</sup> and Jean Ferrières, MD,<sup>a,b</sup> *Toulouse, France*

**Objectives:** This study assessed the accuracy of the screening vascular physical examination for predicting asymptomatic peripheral arterial disease (PAD) or subclinical atherosclerosis in asymptomatic and apparently healthy subjects.

**Methods:** A standardized physical examination and a carotid and femoral ultrasonography were administered to 2736 men and women aged 20 to 90 years old, with no personal history of cardiovascular disease (CVD) and no complaint of neurologic, coronary, or lower limb symptom. We assessed the accuracy of auscultation for bruits and pulse palpation for identifying the presence of significant carotid stenosis, carotid plaque, femoral plaque, and ankle-brachial index (ABI) <0.9 at ultrasonography.

**Results:** The presence of a femoral bruit provided information on the presence of both an ABI <0.9 (positive likelihood ratio [+LR], 2.90; 95% confidence interval [CI], 1.63 to 5.16) and a femoral plaque (+LR, 3.23; 95% CI, 2.22 to 4.71), and this information was independent from the cardiovascular risk factors. The absence of both pedal pulses also provided additional information, beyond risk factors, on the presence of an ABI <0.9 (+LR, 3.57; 95% CI, 1.93 to 6.60). The presence of a carotid bruit did not affect the likelihood of carotid stenosis, plaque, or intima-media thickness above the median.

**Conclusion:** Unlike carotid auscultation, pulse palpation and auscultation for femoral bruits provided valuable information on the presence of asymptomatic PAD and underlying atherosclerosis in apparently healthy subjects. (*J Vasc Surg* 2007;46:1215-21.)

Primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) in daily clinical practice is based on the screening of cardiovascular risk factors and the assessment of an individual's cardiovascular risk, either by counting categoric risk factors or by using a risk equation.<sup>1,2</sup> Several subclinical CVD markers, including intima-media thickness (IMT),<sup>3</sup> extra-coronary plaques,<sup>4</sup> or ankle-brachial index (ABI)<sup>5</sup> have shown their ability to improve the cardiovascular risk assessment. Taking these markers into account in a clinical decision process implies paraclinical examination (hand-held Doppler imaging or duplex ultrasonography) and increases the expense of medical care.<sup>6</sup> The way to select subjects who could benefit from these explorations is debated.

The physical examination appears to be the cornerstone of clinical medicine in patients with no complaint and

should be a key factor in the decision to perform further examinations. Surprisingly, unlike symptomatic patients,<sup>7</sup> the reliability of the physical examination is poorly known in asymptomatic subjects and is not addressed in the CVD prevention guidelines. The vascular physical examination in a screening setting has been severely criticized by many physicians. In the absence of complaint, such casual findings would be poorly reproducible, would be unreliable, and could be difficult to interpret. These doubts are due to a lack of clinical evidence.

To our knowledge, no study has investigated the accuracy of a carotid and lower limb examination in detecting subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients. The aim of this study was to assess the accuracy of the screening clinical examination in detecting asymptomatic peripheral arterial disease (PAD) and various markers of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects.

### METHODS

**Subjects.** The Evaluation du Dépistage de la Coronaropathie (EVADEC) study is a prospective cohort study that initially included 2977 apparently healthy asymptomatic subjects. Participants were recruited in our preventive cardiology clinic between September 1995 and September 2004. The participants were referred for an evaluation of their risk factors and a routine ambulatory cardiovascular screening. To be eligible for recruitment, subjects had to be aged 18 to 90 years and free of any personal history of CVD, defined as myocardial infarction, stable or unstable

From Preventive Cardiology Unit, Departments of Cardiology,<sup>a</sup> Vascular Medicine,<sup>c</sup> Diabetologia,<sup>a</sup> and Internal Medicine and Hypertension,<sup>c</sup> CHU Rangueil, and Department of Epidemiology and INSERM U558, Toulouse University School of Medicine.<sup>b</sup>

Supported in part by the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2001) and a grant from Bristol Myers Squibb. The funding sources have had no role in the study design, the collection, analysis and interpretation of data, or the decision to submit for publication.

Competition of interest: none.

Reprint requests: Dr Maxime Cournot, Preventive Cardiology Unit, Department of Cardiology B, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex, France (e-mail: cournot@cict.fr).

0741-5214/\$32.00

Copyright   2007 by The Society for Vascular Surgery.

doi:10.1016/j.jvs.2007.08.022

angina, stroke, or peripheral arterial disease (PAD), and of any cardiovascular symptom, defined as chest pain at rest or during exercise, dyspnea, claudication, or palpitation. Physicians from our teaching hospital referred 53% of the participants, 27% were referred by their primary-care physician, and 20% were self-referred.

All participants attended a standardized examination protocol, including medical history, physical examination, blood hematology and biochemistry analysis, rest electrocardiography, cardiac cycloergometer exercise testing, and imaging by carotid and femoral duplex ultrasound. Self-reported medical history was completed by a systematic confirmation, including the review of all the medical records available in our hospital database, the interview of the patient's regular physician, and consultation of the local coronary heart disease (CHD) registry belonging to the Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) World Health Organization (WHO) project.<sup>8</sup> As a result of this thorough investigation, 241 of the 2977 initially eligible subjects were excluded because of non-self-reported history of coronary artery disease or stroke. Each subject gave an informed consent, and authorization from the appropriate ethics committee was obtained. The present cross-sectional study analyzed the data collected in the 2736 included subjects.

**Risk factors.** On the day of screening, all subjects provided information about their cardiovascular risk factors and lifestyle through a standardized questionnaire, derived from the MONICA population survey,<sup>9</sup> done in the same region and administered by the same physician throughout the whole study. Recorded data included a complete medical history concerning CVD risk factors, history of cardiovascular disease, possible cardiovascular symptoms, medication, alcohol consumption, and social and professional data.

The risk factors taken into account were age ( $\geq 45$  years for men,  $\geq 55$  years for women), current cigarette smoking, hypertension (blood pressure  $\geq 140$  mm Hg systolic or  $\geq 90$  mm Hg diastolic, or documented use of antihypertensive drugs), diabetes mellitus (fasting glucose level  $\geq 126$  mg/dL or documented use of antidiabetic drugs), hypercholesterolemia (low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 4.14$  mmol/L or documented use of lipid-lowering drugs), low high-density lipoprotein cholesterol level ( $< 1.03$  mmol/L for men,  $< 1.29$  mmol/L for women), family history of premature coronary heart disease (CHD;  $< 55$  years in father or brother,  $< 65$  years in mother or sister), and overweight (body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).

Four levels of leisure time physical activity were defined: no regular physical activity, mild physical activity (ie, less than once a week), moderate physical activity (ie, 20 minutes at least once or twice a week), and high physical activity (ie, 20 minutes three times a week or more).<sup>10</sup>

Metabolic syndrome was defined according the National Cholesterol Education Program definition.<sup>1</sup> Baseline absolute cardiovascular risk was assessed by using a 10-year Framingham risk function.<sup>11</sup>

**Physical examination.** All the subjects underwent a standardized physical examination that included measurement of blood pressure, heart rate, height, weight, waist circumference and hip circumference, pulse examination, and auscultation for bruits. To assure comparability of the findings, all 2736 patients were examined by the same physician (D. T.), who was specially trained for the study. The mean of two blood pressure measurements taken at rest before exercise testing was used for analysis.

The vascular physical examination included pulse palpation and auscultation for bruits. For both lower limbs, any of the femoral, popliteal, posterior tibial (PT), and dorsalis pedis (DP) pulses have been coded as present or absent. Diminished pulses have been coded as present. Auscultation for systolic bruits included the carotid, iliac and femoral area and was performed with the bell of the stethoscope, using a light pressure.

To assess interobserver variability, a subsample of 500 patients underwent the same standardized physical examination performed again by another physician who was blinded to the results of the initial examination. Twelve different physicians were involved for this validation. Interrater agreement rates were 96% for carotid auscultation, 97% for femoral auscultation, 92% for PT palpation, and 92% for DP palpation.

**Asymptomatic peripheral arterial disease and markers of subclinical atherosclerosis.** Brachial and ankle arterial blood pressures in both limbs were measured, and we calculated the ABI as the higher of the DP or PT arterial Doppler blood pressure divided by the higher brachial arterial Doppler blood pressure. An ABI of  $< 0.90$  indicates the presence of PAD with high sensitivity and specificity.<sup>12</sup> Asymptomatic PAD was therefore defined as an ABI  $< 0.9$ . An ABI  $< 0.9$  cannot be considered as a good marker of asymptomatic PAD in patients with incompressible arteries (ie, ABI  $> 1.3$ ). For this reason, these 303 patients were excluded from analyses concerning the prediction of an ABI  $< 0.9$ . These analyses thus compared patients with an ABI  $< 0.9$  with those with a "normal" ABI of 0.9 to 1.3.

Markers of subclinical atherosclerosis were assessed by an ultrasonography examination of the arteries. The physician who performed the exploration was blind for the results of the medical history and physical examination, including blood pressure measurements. The bilateral common and internal carotid arteries and femoral artery scanning were performed using an ATL UM9 high-definition imaging system (Advanced Technology Laboratory, Bothell, Wash) with a 7.4-MHz transducer.

The IMT was defined as the distance between the media-adventitia interface and the lumen-intima interface, avoiding the sites of plaque. The IMT was measured on the right and left common carotid arteries, on the far wall exclusively, at three points at two locations on each artery, proximal and middle with about 10- to 15-mm intervals, the most cranial point being 15- to 20-mm from the bifurcation. Standard flow velocity criteria were used for grading the severity of carotid stenosis.<sup>13</sup> Internal, common carotid, and femoral plaques were defined as a distinct

**Table I.** Risk factors and results of noninvasive testing according to findings at vascular physical examination (bruit auscultation and pulse palpation)

Variables*	Vascular physical examination result		Total (n = 2736)	P
	Normal (n = 2342)	Abnormal (n = 394)		
<b>Risk factors</b>				
Age	51.7 ± 10.7	56.2 ± 11.3	52.3 ± 10.9	<.001
Men	1454 (62.1)	207 (52.5)	1661 (60.7)	<.001
Current smoking	554 (23.7)	95 (24.1)	649 (23.7)	.84
Diabetes†	152 (6.5)	52 (13.2)	204 (7.5)	<.001
Hypertension†	1082 (46.2)	226 (58.0)	1308 (47.9)	<.001
Hypercholesterolemia†	1630 (69.6)	284 (72.1)	1914 (70.0)	.32
Low HDL cholesterol†	398 (17.0)	71 (18.0)	469 (17.2)	.63
Family history of CVD†	257 (11.0)	35 (8.9)	292 (10.7)	.23
No or mild physical activity†	1886 (80.5)	344 (87.3)	2230 (81.5)	.001
Metabolic syndrome†	414 (17.7)	96 (24.7)	510 (18.7)	.001
<b>Physical examination</b>				
Systolic blood pressure	136.5 ± 17.2	141.2 ± 18.3	137.2 ± 14.4	<.001
Diastolic blood pressure	82.8 ± 8.9	83.1 ± 9.2	82.9 ± 9.0	.64
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 4.3	26.7 ± 4.9	25.9 ± 4.4	<.001
Waist circumference	89.2 ± 12.3	90.9 ± 13.3	89.5 ± 12.5	.01
Presence of a carotid bruit	0 (0)	81 (20.6)	106 (3.9)	—
Presence of a femoral bruit	0 (0)	86 (21.8)	104 (3.8)	—
PT or DP pulse absent	0 (0)	270 (68.5)	270 (9.9)	—
PT and DP pulses absent	0 (0)	84 (21.3)	84 (3.1)	—
<b>Ultrasonography</b>				
Ankle-brachial index				.005
< 0.9	89 (3.8)	28 (7.1)	117 (4.3)	
0.9-1.3	2000 (85.4)	316 (80.2)	2316 (84.7)	
>1.3	253 (10.8)	50 (12.7)	303 (11.1)	
Carotid stenosis (>50%)	95 (4.1)	19 (4.8)	114 (4.2)	.48
Carotid plaque (yes)	530 (22.6)	118 (30.0)	648 (23.7)	.002
Intima-media thickness	0.64 ± 0.14	0.66 ± 0.14	0.64 ± 0.14	<.001
Femoral plaque (yes)	568 (24.3)	137 (34.8)	705 (25.8)	<.001
≥2 plaques	533 (22.8)	132 (33.5)	665 (24.3)	<.001

HDL, high-density lipoprotein; CVD, cardiovascular; PT, posterior tibial; DP, dorsalis pedis.

\*Continuous data are presented with the standard deviation; categorical data are number (%).

†For definitions of risk factors, see the Methods section.

area identified with either a focal area of hyperechogenicity or a focal protrusion into the lumen of the vessel, or both.

**Statistical analysis.** Analysis of variance and  $\chi^2$  tests were used for comparisons between groups. A two-sided value of  $P < .05$  was considered statistically significant. Positive and negative likelihood ratios and 95% confidence interval (95% CI) for examination findings in relation to the presence of various markers of subclinical atherosclerosis were calculated.<sup>14</sup> A positive likelihood ratio (+LR) expresses the odds that an abnormal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without. A negative likelihood ratio (−LR) expresses the odds that a normal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without. The +LR is [sensitivity/(1 − specificity)] and the −LR is [(1 − sensitivity)/specificity].<sup>15</sup> The more useful a clinical finding is, the highest its +LR is (trends to  $\alpha$ ) and the smallest its −LR is (trends to 0). Crude odds ratios (OR) with 95% CI were also calculated and were equal to +LR/−LR.

The next step was to determine whether a given clinical finding was able to provide additional information, beyond classical risk factors, on the presence of markers of subclinical atherosclerosis. To do so, adjusted ORs were

derived from multivariate logistic models, with markers of subclinical atherosclerosis as binary outcome variable, and sex, Framingham 10-year risk, and the presence of the studied clinical finding as explicative variables. To investigate if the accuracy of clinical findings depends on the risk factor level, we tested statistical interactions between risk score and clinical findings. Data were analyzed using the STATA 9.0 statistical software (StataCorp LP, College Station, Tex).

## RESULTS

The mean age of the 2736 subjects at enrollment was 52 years, less than two-thirds were men (Table I), and 40% of the sample had none or one major CVD risk factor. The median Framingham 10-year risk of CHD was 8% (interquartile range, 4.4 to 13.3). The most represented risk factors were dyslipidemia and hypertension, and 30% of the participants were currently receiving lipid-lowering therapy.

After the initial clinical examination, 394 of the participants (14.5%) had one or more of the following: bruit at auscultation, absent PT pulse, or absent DP pulse. An absent DP pulse was found in 164 (6.0%) patients and an absent PT pulse in 195 (7.1%). Bilateral absent PT pulse

**Table II.** Accuracy of carotid auscultation for the detection of different types of carotid sub-clinical atherosclerosis

Physical sign	Subclinical marker to detect	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)	OR (95% CI)	
				Crude	Adjusted*
Carotid Bruit	Ipsilateral ICA stenosis >50%	0.90 (0.34-2.41)	1.00 (0.97-1.04)	0.90 (0.34-2.39)	0.90 (0.32-2.47)
	Ipsilateral carotid plaque	1.14 (0.75-1.75)	1.00 (0.98-1.01)	1.15 (0.74-1.80)	1.10 (0.68-1.73)
	IMT above the median	0.74 (0.50-1.10)	1.01 (0.99-1.03)	0.72 (0.48-1.10)	0.69 (0.46-1.04)

OR, odds ratio; CI, confidence interval; +LR, positive likelihood ratio (odds that an abnormal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without); -LR, negative likelihood ratio (odds that a normal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without); ICA, internal carotid artery; IMT, intimal-media thickness.

\*OR adjusted for sex and 10 year Framingham risk of coronary heart disease.

**Table III.** Accuracy of physical findings for the detection of different types of lower limb subclinical atherosclerosis

Physical sign	Subclinical marker to detect	+LR ratio (95% CI)	-LR (95% CI)	OR (95% CI)	
				Crude	Adjusted*
Femoral bruit	Ipsilateral ABI <0.9	2.90 (1.63-5.16)	0.93 (0.88-0.98)	3.11 (1.66-5.83)	2.96 (1.55-5.62)
	Ipsilateral femoral plaque	3.23 (2.22-4.71)	0.95 (0.92-0.97)	3.42 (2.31-5.07)	3.17 (2.09-4.79)
Absent DP pulse	Ipsilateral ABI <0.9	2.01 (1.17-3.45)	0.94 (0.88-1.00)	2.14 (1.18-3.88)	2.04 (1.11-3.75)
	Ipsilateral femoral plaque	1.49 (1.09-2.04)	0.97 (0.95-0.99)	1.54 (1.10-2.14)	1.31 (0.92-1.86)
Absent PT pulse	Ipsilateral ABI <0.9	1.80 (1.08-3.01)	0.94 (0.88-1.01)	1.91 (1.07-3.39)	1.81 (1.00-3.26)
	Ipsilateral femoral plaque	1.47 (1.11-1.96)	0.97 (0.94-0.99)	1.52 (1.12-2.07)	1.19 (0.86-1.65)
Absent DP and PT pulses	Ipsilateral ABI <0.9	3.57 (1.93-6.60)	0.93 (0.88-0.99)	3.84 (1.99-7.43)	3.71 (1.88-7.32)
	Ipsilateral femoral plaque	1.69 (1.10-2.60)	0.98 (0.97-1.00)	1.72 (1.10-2.69)	1.46 (0.90-2.35)

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; +LR, positive likelihood ratio (odds that an abnormal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without); -LR, negative likelihood ratio (odds that a normal clinical finding would be expected in a patient with the target subclinical marker vs one without); ABI, ankle-brachial index; DP, dorsalis pedis; PT, posterior tibial.

\*ORs adjusted for sex and 10-year Framingham risk of coronary heart disease.

was found in 147 subjects (5.4%) and bilateral absent DP in 117 (4.3%). Participants with an abnormal vascular physical examination were older and more often women. Dyslipidemia, hypertension, diabetes, insufficient physical activity, obesity, and metabolic syndrome were more frequent in those with an abnormal result on physical examination. The ultrasonography examination result was abnormal in 1159 (43%) participants. The most prevalent marker of subclinical atherosclerosis was the presence of femoral plaque. All markers, except carotid stenosis, were significantly more frequently found in subjects with an abnormal clinical examination result.

The presence of a carotid bruit had a poor accuracy for the detection of carotid abnormalities (Table II). The presence or the absence of a carotid bruit does not affect the likelihood of carotid stenosis, carotid plaque, or IMT above the median. Conversely, the clinical examination of the lower limbs was more useful (Table III). The presence of a femoral bruit increased the likelihood of both the presence of a femoral plaque and an ABI <0.9. The absence of DP pulse, PT pulse, or both, increased the likelihood of ABI <0.9 and had a significant but slighter effect on the likelihood of femoral plaque. The absence of femoral bruit had a moderate impact on the likelihood of an ABI <0.9 and a minimal impact on the likelihood of femoral plaque. The presence of both DP and PT had a minimal impact on the likelihood of these markers. The clinical findings that provided significant additional information on the likeli-

hood of ABI <0.9, beyond the risk factors, were a femoral bruit and the absence of pedal pulses. That was true for femoral bruit only when predicting the presence of a femoral plaque.

We performed a separate analysis for patients with and without diabetes (Table IV). Despite larger confidence intervals due to the smaller sample sizes, +LRs were significantly larger than 1 in both diabetic and nondiabetic patients. Despite a trend in higher LRs in diabetic patients, the LR values between diabetic and nondiabetic patients were not significantly different.

As shown in the Fig as an example based on femoral bruit, the LRs for the clinical findings were similar whatever the CVD risk. There was no significant statistical interaction between Framingham absolute risk and clinical findings in logistic models.

## DISCUSSION

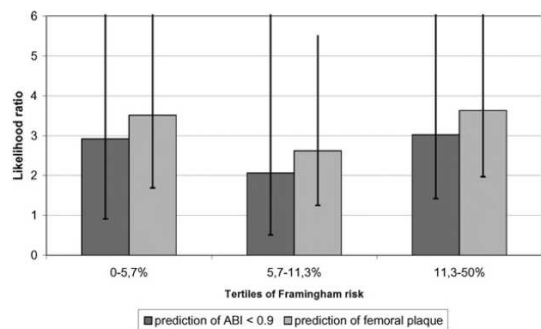
The usefulness of clinical examination in patients with complaint of neurologic or leg symptoms is not in doubt, but some physicians have criticized the utility of findings at systematic screening examination in patients with no history of CVD and no complaint.<sup>16</sup> In our study, +LRs have been retrieved above 2 or 3 for pulse palpation and bruit auscultation, and the prevalence of the disease was sufficiently high to ensure a substantial increase in the probability of disease. Conversely, whatever the physical sign, the

**Table IV.** Positive likelihood ratios\* according to the presence of diabetes

	With diabetes (n = 204)	Without diabetes (n = 2532)	Total (n = 2736)	Interaction P =
Femoral bruit vs ABI <0.9	4.43 (1.05-18.6)	2.73 (1.45-5.12)	2.90 (1.63-5.16)	NS
Absent pedal pulses vs ABI <0.9	4.43 (1.78-11)	3.0 (1.39-6.49)	3.57 (1.93-6.60)	NS
Femoral bruit vs femoral plaque	3.02 (1.63-7.4)	3.45 (2.31-5.14)	3.23 (2.22-4.71)	NS

ABI, Ankle-brachial index.

\*Presented with 95% confidence intervals.

**Fig.** Accuracy of femoral bruit for the prediction of lower limb subclinical atherosclerosis according to tertiles of pretest Framingham risk. Error bars represent 95% confidence intervals.

normality of the finding was not able to rule out the presence of subclinical atherosclerosis or PAD.

As in a previous study conducted in asymptomatic patients,<sup>17</sup> we found that the presence of a femoral bruit increases the likelihood of PAD, defined by an ABI <0.90, and this information was independent from the cardiovascular risk factors. We confirmed this finding in younger subjects and extended it to the prediction of femoral plaque. The absence of pedal pulses also provided additional information on asymptomatic PAD, but when compared with previous studies,<sup>18-20</sup> we found a poorer accuracy of pulse palpation for the identification of PAD.

Actually, the above-cited studies included older and hyperlipemic<sup>17</sup> or diabetic<sup>18,19</sup> patients and did not systematically exclude subjects with symptoms<sup>18</sup> or history of CVD.<sup>17,19</sup> The prevalence of PAD in those studies was therefore twofold to threefold higher than in the present study. Moreover, a difference should be made between the clinical relevance provided to the physician by the presence of plaques and ABI. Whereas plaques are a prognostic marker of CVD, an ABI <0.9 is a sign of asymptomatic PAD, implying practical and immediate therapeutic measures.<sup>21</sup>

We found that the presence of a carotid bruit did not affect the likelihood of carotid stenosis, plaque, or IMT above the median. Indeed, the clinical usefulness of carotid auscultation in asymptomatic patients is controversial. Several studies have reported a good accuracy of cervical bruits for carotid stenosis in symptomatic patients,<sup>22-24</sup> whereas others concluded that cervical bruits were not sufficiently predictive.<sup>25</sup> These studies were based on angiography as

the gold standard. There are many causes for bruits in the neck, and the difference between vascular bruits and transmitted murmurs is sometimes hard to make in clinical practice.

In this study, we decided to focus on the interpretation of any bruit heard at a vascular auscultation site, whatever its origin. It could account for a part of the lack of accuracy of carotid auscultation in our study and in the literature. We found no study in the literature conducted in healthy asymptomatic subjects that assessed the accuracy of carotid bruit in the detection of carotid atherosclerosis. However, it has been demonstrated in community-based studies that the presence of an asymptomatic carotid bruit is associated with the long-term incidence of stroke, myocardial infarction, and death.<sup>26,27</sup> Bruits can also be a marker of systemic disease. That is why, despite the lack of accuracy for detecting subclinical carotid atherosclerosis, carotid auscultation should continue to be part of any screening clinical examination for prognostic purposes.

**Study limitations and strengths.** Our study included a large sample of men and women from all age ranges with neither a personal history of CVD nor complaint of coronary or leg symptoms. Thus, unlike the previous screening studies,<sup>18-22</sup> all subjects were asymptomatic and apparently healthy. Our patients are therefore similar to those seen in clinical practice for cardiovascular risk assessment and CVD screening. To the best of our knowledge, the present study is also the first to take into account a physical examination and ultrasonographic assessment of both carotid and lower limb arteries. This allows a coherent approach in the same study because physicians usually perform auscultation and palpation of the arteries in the same examination. A noticeable interobserver variability in the cardiovascular examination has been reported.<sup>16</sup> To avoid this bias, all patients were examined by the same trained physician.

Our sample was not strictly population-based, and this might be considered as a limitation to the study for the generalization of our results. Patients were self-referred or referred by their physician, perhaps accounting for a healthy-screenee effect. We could also expect a higher risk level in our participants. Indeed, the prevalence of hypertension and dyslipidemia were higher than the prevalence found in the general population of the same region (MONICA-Toulouse).<sup>28</sup> In this study, the prevalence of diabetes, smoking, and obesity was similar to the general population in France. Subjects with an ABI >1.3 were excluded from analyses for the prediction of asymptomatic PAD. Given that the prevalence of diabetes is higher in



these patients than in those with a normal ABI (12.9% vs 6.8%), diabetic patients were under-represented in the sample used for LR calculations. This could account for a bias in the interpretation of the results.

Another problem could be that, according to the Bayes theorem, the predictive value of a clinical sign depends not only on the sensitivity and specificity of the test but also on the prevalence of the disease (subclinical atherosclerosis) in the population. Nevertheless, we can reasonably rule out the eventuality that LRs would have been overestimated or underestimated because, unlike predictive values, LRs are independent from the prevalence. That is why we did not present any post-test probability (positive or negative predictive values).

Our analyses were mostly based on pulse palpation and bruit auscultation. Several other interesting physical findings, but less systematic in the integrated screening physical examination, such as capillary refill time, venous filling time, or the Buerger test have not been investigated. These examinations are probably more adapted to a context of complaint of leg symptoms. Moreover, the assessment of asymptomatic PAD was based on the ABI calculation. We did not perform other noninvasive procedures such as digital pressure measurement or toe/brachial index calculation that could have provided additional information, particularly in the assessment of subjects with an ABI >1.3.

## CONCLUSION

Although carotid auscultation seems not to bring reliable information on underlying atherosclerosis, physical examination of the lower limbs provides valuable information on the presence of PAD and subclinical atherosclerosis. The vascular physical examination should continue to be considered as a part of any screening physical examination.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: JF, MC

Analysis and interpretation: MC, JF, JPC, HB

Data collection: DT, JF, MG, BC, HHB, JG, HB, MC

Writing the article: MC

Critical revision of the article: MC, HB, JPC, JG, DT, JF

Final approval of the article: MC, HB, JPC, JG, DT, MG, HHB, BC, JF

Statistical analysis: MC, JF

Obtained funding: JF, JPC

Overall responsibility: JF

## REFERENCES

1. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. 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.
3. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14-22.
4. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
5. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
6. Marcon G, Barbato O, Scévola M, Bettin MG, Zolli M. Unnecessary arterial Doppler examination of the legs. Clinical decision rules may help? *Qual Assur Health Care* 1991;3:115-22.
7. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006;295:536-46.
8. Ferrieres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol* 1995;75:1202-5.
9. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart* 2000;84:171-5.
10. Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004;25:1153-62.
11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
12. Baxter GM, Polak JF. Lower limb colour flow imaging: a comparison with ankle: brachial measurements and angiography. *Clin Radiol* 1993;47:91-5.
13. Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, et al. Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J Endovasc Surg* 1996;3:158-65.
14. Sackett DL. The rational clinical examination. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. *JAMA* 1992;267:2638-44.
15. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, Paltili O, Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *QJM* 1998;91:247-58.
16. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:169-71.
17. Criqui MH, Fronck A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
18. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1997;50:659-68.
19. Hiatt WR, Marshall JA, Baxter J, Sandoval R, Hildebrandt W, Kahn LR, et al. Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:597-606.
20. Tan MH, Gwee HM, Yeo PP, Cheah JS, Lim P. Accuracy of clinical evaluation in diagnosing arterial occlusive disease of the lower extremity. *Singapore Med J* 1982;23:194-7.
21. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.

22. Ingall TJ, Homer D, Whisnant JP, Baker HL Jr, O'Fallon WM. Predictive value of carotid bruit for carotid atherosclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:418-22.
23. Ziegler DK, Zileli T, Dick A, Sebaugh JL. Correlation of bruits over the carotid artery with angiographically demonstrated lesions. *Neurology* 1971;21:860-5.
24. Hankey GJ, Warlow CP. Symptomatic carotid ischaemic events: safest and most cost effective way of selecting patients for angiography, before carotid endarterectomy. *BMJ* 1990;300:1485-91.
25. Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, Taylor W, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Ann Intern Med* 1994;120:633-7.
26. Sauve JS, Laupacis A, Ostbye T, Feagan B, Sackett DL. The rational clinical examination. Does this patient have a clinically important carotid bruit? *JAMA* 1993;270:2843-5.
27. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981;245:1442-5.
28. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-87.

Submitted May 15, 2007; accepted Aug 14, 2007.

**Additional prognostic value of physical examination, exercise testing and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention**

Maxime Cournot<sup>1,2</sup>, Dorota Taraszkievicz<sup>3</sup>, Jean-Pierre Cambou<sup>4</sup>, Michel Galinier<sup>3</sup>, Henri Boccalon<sup>4</sup>, Hélène Hanaire-Broutin<sup>5</sup>, Bernard Chamontin<sup>6</sup>, Didier Carrié<sup>3</sup>, Jean Ferrières<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U558, Toulouse University School of Medicine, 31073 Toulouse, France

<sup>2</sup> Department of Preventive Medicine, Centre Hospitalier du Val d'Ariège, Foix, France

<sup>3</sup> Preventive Cardiology Unit, Department of Cardiology, CHU Rangueil, Toulouse, France

<sup>4</sup> Department of Vascular Medicine, CHU Rangueil, Toulouse, France

<sup>5</sup> Department of Diabetology, CHU Rangueil, Toulouse, France

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine and Hypertension, CHU Rangueil, Toulouse, France

**Type of article:** Original Research

**Running title:** non-invasive testing for coronary risk assessment

**Key words:** physical examination, exercise testing, intima-media thickness, coronary heart disease, screening, cohort study, primary prevention, additional value

**Competing interest:** none

**Correspondence:**

Dr Maxime COURNOT

INSERM U558

37, all ees Jules Guesdes

31073 Toulouse cedex

France

Phone: +33 (0)5 61 52 18 70

Fax: +33 (0)5 62 26 42 40

e-mail: [cournot@cict.fr](mailto:cournot@cict.fr)

**Word count (abstract) : 3311 (295)**

---

## **Abstract**

**Context:** The choice of non-invasive tests used in primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) must be based on medical evidence. The aim of this study was to assess the additional prognostic value, over conventional risk factors, of physical examination, exercise testing and arterial ultrasonography, in predicting a first coronary event.

**Methods:** A Prospective cohort study was conducted between 1996 and 2004 (n=2709), with follow-up in 2006 (response rate=96.6%). Participants had no history or symptoms of CVD and had a standardized physical examination, a cardiac exercise testing and carotid and femoral ultrasonography at baseline. Incident cases of definite coronary events were recorded during follow-up.

**Results:** Over the Framingham risk score, femoral bruit, positive exercise test, intima-media thickness (IMT) above 0.63 mm and a femoral plaque provided significant additional information to the prediction model. The addition of the exercise test to the traditional risk factors, then the IMT and lastly the presence of femoral plaques, produces incremental increases in the area under the ROC curve (0.73 to 0.78 ; p=0.02) and about a 50% increase in the positive predictive value (15.8 to 31.4%), with no effect on the negative predictive value (96.4 to 96.9%). The patients with at least 3 abnormalities, whatever their pre-test risk, met the definition of “coronary risk equivalent”.

**Conclusion:** Physical examination, exercise testing and arterial ultrasonography provide incremental information on the risk of coronary event in asymptomatic adults. Exercise testing and femoral ultrasonography also improve the accuracy of the risk stratification.

## **Introduction**

In line with international recommendations, the overall risk of a first coronary event for the asymptomatic adult is estimated only from assessment of conventional risk factors such as used in the Framingham risk score or SCORE risk chart<sup>1,2</sup>. But this estimate of overall risk using only major risk factors has problems with calibration, discrimination and classification<sup>3,4</sup>. This is why, since the 1970s, research effort in primary prevention has concentrated on clinical or paraclinical examinations, which could improve risk assessment. Many markers have been found which, in primary prevention, are associated with coronary risk.

In view of this, the choice of tests used must lean towards those proved to have additional prognostic value, and that are inexpensive and non-invasive. Amongst the options, physical examination is mandatory in all medical consultation but, paradoxically, the prognostic value in asymptomatic patients is not really known, although this data should logically be the first information on coronary risk available for a patient. The two non-invasive paraclinical tests most routinely used in daily practice for best assessing risk are the exercise stress test and arterial ultrasonography<sup>5</sup>. The prognostic value of physical examination, exercise stress test and arterial ultrasonography have never been studied together, so it is difficult to know their respective benefit, and so to base the choice of examination used on medical evidence.

The aim of this work is to assess the extra prognostic value, over and above risk assessment using only conventional risk factors, of physical examination, ischemic abnormalities shown by the exercise test and arterial ultrasonography, in predicting a first coronary event in asymptomatic adults.

## **Methods**

## ***Subjects***

We conducted a prospective cohort study which included 2709 apparently healthy asymptomatic subjects. Participants were recruited between January 1996 and December 2004. The participants were referred for risk assessment and routine ambulatory cardiovascular screening. Subjects between 18 and 75 years old, with no personal history of CVD (myocardial infarction, stable or unstable angina, stroke or peripheral arterial disease (PAD)) or any cardiovascular symptoms (chest pain at rest or during exercise, dyspnea, claudication, palpitation) were eligible for recruitment. Fifty-three percent of the participants were referred by physicians from our teaching hospital, 27% were referred by their primary-care physician and 20% self-referred. All participants were subject to a standardized examination protocol, including history taking, physical examination, blood hematology and biochemistry tests, resting electrocardiography, cardiac cycloergometer exercise testing and carotid and femoral duplex ultrasonography. Self-reported medical history was completed by a systematic confirmation including a review of all the medical records available in our hospital database, an interview with the patient's regular physician and consultation of our local coronary heart disease (CHD) registry (from the MONICA-WHO project<sup>6</sup>). Each subject gave informed consent, and authorization was obtained from the appropriate ethics committee.

## ***Risk Factors***

On the day of enrollment, all subjects provided information about their cardiovascular risk factors and lifestyle through a standardized questionnaire, derived from the MONICA population survey<sup>7</sup>. The current study was carried out in the same region and overseen by the same physician throughout. The data recorded included a complete medical history of CVD risk factors, past history of cardiovascular disease, possible cardiovascular symptoms,

medication, alcohol consumption and socio-professional data. The risk factors taken into account were: age ( $\geq 45$  years old for men,  $\geq 55$  years old for women), current cigarette use, hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg or documented use of antihypertensive drugs), diabetes mellitus (fasting glucose level  $\geq 126$  mg/dl or documented use of antidiabetic drugs), hypercholesterolemia (LDL-cholesterol  $\geq 4.14$  mmol/l or documented use of lipid-lowering drugs), low HDL cholesterol level ( $< 1.03$  mmol/l for men,  $< 1.29$  for women), family history of premature coronary heart disease (CHD) (CHD before 55 years in father or brother / 65 years in mother or sister) and weight (body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Four levels of leisure time physical activity were defined: no regular physical activity, mild physical activity (i.e. less than once a week), moderate physical activity (i.e. 20 min at least, once or twice a week) and high physical activity (i.e. 20 min at least, three times a week or more). Metabolic syndrome was defined according the NCEP criteria<sup>1</sup>. Baseline absolute cardiovascular risk was assessed using a 10-year Framingham risk function<sup>8</sup>.

### ***Physical Examination***

All the subjects underwent a standardized physical examination including blood pressure, heart rate, height, weight, waist and hip measurement, pulse palpation and chest and arterial auscultation. To ensure comparable results, all the patients were examined by the same physician (Dr D.T), specially trained for the study. The mean of two blood pressure measurements taken at rest prior to exercise testing was used for analysis. The vascular physical examination included pulse palpation and auscultation. For both lower limbs, any of the femoral, popliteal, posterior tibial (PT) and dorsalis pedis (DP) pulses were coded as present or absent. Diminished pulses were coded as present. Auscultation for systolic bruit included the carotid, iliac and femoral areas and was performed with the bell of the

stethoscope, using a light pressure. To assess inter-observer variability, a sub-sample of 500 patients had the same standardized physical examination performed again by another physician, blinded for the results of the initial examination. Twelve different physicians were involved in this validation. Inter-rater agreement was 96% for carotid auscultation, 97% for femoral auscultation, 92% for PT palpation and 92% for DP palpation. Cross-sectional data on the accuracy of the physical examination for predicting asymptomatic peripheral arterial disease in this sample of patients have been published elsewhere<sup>9</sup>.

### ***Exercise testing***

All participants underwent symptom-limited exercise testing. The ECG was recorded continuously during exercise and for 6 minutes during the recovery period, using orthogonal and V1 to V6 leads. Heart rate and blood pressure were recorded every 3 minutes during exercise, then at peak exercise and then every 3 minutes during the recovery period. The exercise test was stopped when the participant was unable or refused to continue or/and in the event of: ventricular conduction or rhythm disorders, decrease in systolic blood pressure of  $\geq 30$  mmHg, systolic blood pressure at  $\geq 240$  mmHg or diastolic at  $\geq 120$ mmHg, electrocardiographic ischemia or angina. Positive ET was defined as a horizontal or downsloping ST-segment depression  $\geq 1.0$  mm at 80 ms after the J-point, in at least two contiguous leads, occurring at any time during exercise or the recovery period. Exercise electrocardiograms were read by 2 independent trained coders. A maximal exercise test was defined as a peak heart rate  $\geq 85\%$  of the maximum predicted heart rate for a given age.

### ***Arterial ultrasonography***

The physician who performed the ultrasonography was blinded for the medical history and physical examination results, including blood pressure measurements. Bilateral common



and internal carotid artery, as well as femoral artery scanning was performed using an ATL UM9 (Advanced Technology Laboratory Ultramark 9 High Definition imaging) system with a 7.4 MHz transducer. The IMT was defined as the distance between the media-adventitia interface and the lumen-intima interface, avoiding the sites of plaque. The IMT was measured on the right and left common carotid arteries, only on the far wall: three points at two locations on each artery (proximal and middle), with about 10-15 mm intervals, the most cranial point being 15-20 mm from the bifurcation. Standard flow velocity criteria were used for grading the severity of carotid stenosis<sup>10</sup>. Internal, common carotid and femoral plaques were defined as a distinct area identified with either a focal area of hyperechogenicity and/or a focal protrusion into the lumen of the vessel.

#### ***Follow-up and end-points***

Morbidity and mortality data were obtained by mailed questionnaires or by telephone calls to patients and to their regular physicians. The survey was conducted in 2006. Incident cases of cardiovascular death, acute myocardial infarction (AMI), stroke and stable or unstable angina during the survey period were collected, as well as hospitalizations for chest pain, coronary angiography and revascularization procedures. Each reported case and causes of deaths were coded by a medical committee after review of the medical records (medical history, ECG, cardiac enzymes +/- myocardial scintigraphy or/and coronary angiography reports) and the physicians' interviews, according to the PRIME study definitions<sup>11</sup>. AMI was defined as either: 1) new Q wave or other new electrical aspects of myocardial necrosis. 2) symptoms (typical or atypical) and new (or increased) ischemia at ECG and enzymes > twice the normal upper limit. Angina was defined as the presence of anginal pain and: positive angiography (>50%) or positive scintiscan (if no angiography) or resting ECG changes (if no angiography or scintiscan). Unstable angina was coded when there was crescendo pain

(change in frequency or severity of chest pain on exertion) or rest pain with changes in resting ECG. Stable angina was coded when pain was present only on exertion (not at rest and no crescendo pain). Coronary death was defined by death with a documented CHD event. Sudden death was defined as unexplained death occurring within one hour following the onset of symptoms<sup>11</sup>. Only the first event was taken into account for survival analyses.

The primary end-point of this study was the occurrence of definite coronary events, including cardiac deaths, sudden deaths, AMI and stable or unstable angina. Revascularization (coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention) without clinical symptom was not considered as a coronary event. The median follow-up was 6 years.

### *Statistical analysis*

Analysis of variance and Chi<sup>2</sup> tests were used for comparisons between groups. A 2-sided p value of less than 5% was considered statistically significant. Kaplan-Meier cumulative-event curves were constructed to describe the incidence of coronary events since enrollment, for the different tests.

Univariate and multivariate associations between non-invasive test results and the risk of coronary event were performed using risk factor-adjusted Cox proportional hazards models. Proportional hazards assumptions were checked by plotting  $\ln[-\ln(S(t))] \nu \ln(t)$ . Possible interactions among variables introduced in the model were checked. The incremental value of each test over the others was tested by calculating the likelihood ratio statistic between nested models each with the conventional risk factors and the tests studied, added one by one.

To assess whether the tests provided predictive information beyond that provided by major risk factors only, we computed receiver-operating-characteristics (ROC) curves for the

prediction of coronary events, calculated on the basis of standard risk factors alone, then adding to these physical examination, physical examination with exercise testing and finally arterial ultrasonography added to all the previous tests. The areas under the ROC curves were compared. For the models described above, we also calculated Akaike information criteria. Sensitivity, specificity and predictive values corresponding to the prediction obtained by these different models were calculated based on a predicted probability of 0.20 to define a subject with a high risk of coronary event (definition of high risk using the Framingham equation).

Data were analyzed using the STATA 9.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, Tex, USA).

## **Results**

### ***Study cohort***

The different steps in enrolling the cohort are shown in Figure 1. During the recruitment period 3034 subjects were assessed. Of these, 325 were not suitable because of their personal history, cardiovascular symptoms or were contraindicated in the exercise test. Among the 2709 patients enrolled, 5 had an undeclared cardiac history discovered during the supplementary investigations and 142 did not have ultrasonography for technical reasons, and these were excluded. At follow-up, morbidity data were available for 2474 patients, so 3.4% were lost to follow-up.

The relevant details of the subjects enrolled are shown in Table 1. The median age was 51, 13% being younger than 40 and only 10% over 65. The average 10 year Framingham risk was 10%. On clinical examination 355 subjects (13.9%) presented with at least one abnormality, defined as a vascular bruit or absence of a pedal pulse. The exercise test was positive for 6.4% of the participants while ultrasonography showed that 949 (39.1%) had at least one carotid or femoral plaque.

At follow-up 94 subjects presented having had a clinically defined coronary event. Of these 8 had died suddenly or suffered a fatal myocardial infarction, 24 non fatal myocardial infarction, 15 acute coronary syndromes, 47 stable angina. The incidence of these coronary events during follow-up was 6.6 / 1000 person.years. In total 36 subjects had died. In addition, 70 had had coronary revascularization (CABG or PCI).

### ***Non-invasive test results as independent risk factors of coronary event***

All the classic risk factors were associated with the risk of a coronary event. The hazard ratios for a coronary event corresponding to the results for the different non-invasive tests are shown in Table 2 and Figure 2 shows the likelihood ratio tests between the nested models including the different tests. After adjustment for Framingham risk, all the markers studied in clinical examination were shown to indicate risk of a coronary event, except for carotid bruit and absence of a pedal pulse on clinical examination. Over and above traditional risk factors incorporated in the Framingham risk score, femoral bruit, positive exercise test, IMT above 0.63 mm and presence of a femoral plaque remained risk predictors in multivariate analysis and each provided significant additional information to the prediction model. The most significant hazard ratio was that for the positive exercise test, followed by femoral bruit on physical examination.

Whatever the initial risk as indicated by the Framingham equation, the observed incidence of coronary events increased with the number of clinical or paraclinical abnormalities seen, in a proportion of about 1 to 40 (Figure 3). The patients with at least 3 clinical or paraclinical abnormalities, even if their pre-test risk was low, fit the NCEP/ATPIII<sup>1</sup> definition of “coronary risk equivalent” (with a 10 year risk > 20%).

### ***Accuracy of predicting a coronary event using non-invasive tests***

Table 3 shows the contribution of different tests to the accuracy of risk prediction. Addition of femoral bruit, highlighted by the Cox model as a powerful factor, to the traditional risk factors did not improve predictive value or alter the model's ROC curve. On the other hand, addition of the exercise test, then the IMT and lastly the presence of femoral plaques, produces incremental increases in the area under the ROC curve, a reduction in the Akaike criteria and about a 50% increase in the positive predictive value with all markers, with no effect on the negative predictive value.

Figure 4 shows the ROC curve for the traditional risk factors alone and those for the models including femoral bruit, exercise test, IMT and presence of femoral plaque in addition to the traditional risk factors. The difference in area under the curves represents the contribution of the markers studied to the prediction accuracy.

## **Discussion**

In this prospective primary prevention study we have found that abnormalities in clinical examination, exercise test or arterial ultrasonography are significant risk factors for a coronary event in the asymptomatic adult, and each improves the risk model over that based on traditional risk factors alone. Patients presenting with 3 clinical or paraclinical abnormalities exceed the NCEP limit for coronary risk equivalent, even if their pre-test Framingham risk was below 10%. Unlike physical examination, the exercise test and arterial ultrasonography are also able to improve significantly the accuracy of the prediction over and above that of conventional risk factors. Inclusion of this data in the risk prediction model doubled the predictive value without affecting negative predictive value.

To our knowledge, the value of a femoral bruit for detecting an asymptomatic PAD has been demonstrated<sup>12</sup>, but its prognostic use for predicting coronary risk has never been studied. On the other hand the separate prognostic value of the other tests in this study has

been studied previously. The presence of an asymptomatic carotid bruit has been found to be associated with risk of stroke, myocardial infarction and death<sup>13,14</sup> and this has been confirmed by a recent meta-analysis<sup>15</sup>. This has not been found in our cohort of much younger subjects that, unlike those in the studies cited, included only asymptomatic patients without history of coronary artery disease, with the sole aim of primary prevention. It has also been shown in numerous cohorts that ischemic ST-segment depression is associated with an increased risk of a coronary event<sup>16-19</sup>. Arterial ultrasonography is an easy, inexpensive test. A relationship between raised IMT and cardiovascular risk has been found in several studies of asymptomatic patients<sup>20,21</sup>. This was also the case in our study, which used a threshold for defining “raised” IMT that was much lower than those in the other studies cited (0.63 mm as against over 1 mm). Its use as a marker is limited by the great need for precision and reproducibility. The presence of non-stenotic carotid artery plaques provides further information relevant to coronary risk, notably whether the plaque is hyperechoic or anechoic<sup>22,23</sup> and this was also shown in our work. In contrast, after taking account of the traditional risk factors, little evidence was available in the literature about the relationship of femoral plaques and risk.

The main point of our work, other than study of the prognostic value of femoral bruit which was poorly understood, was to assess three common non-invasive tests<sup>4</sup> including clinical examination, and study their respective additional contribution to risk prediction. Despite the large number of concerned persons, the contributions of non-invasive clinical and paraclinical tests had not previously been studied concurrently in cohorts of subjects with no symptoms or history of cardiovascular disease. A study of 226 diabetics with at least one additional risk factor<sup>24</sup>, has shown the concurrent prognostic value of carotid plaques, IMT and the exercise test. A further primary prevention study has confirmed the value of carotid ultrasonography in 76 hypercholesterolemic patients having a positive exercise test<sup>25</sup>. The

Rotterdam Study was conducted in the general population, using subjects over 55, and confirmed the predictive value of carotid plaques, IMT and the Ankle Brachial Index (ABI) over and above traditional risk factors<sup>26</sup>.

Our study has several limitations. One of the main concerns is in generalizing the results, given that our sample is not strictly population based. The patients were referred by their physician or self-referred, which may produce a healthy screenee effect. In addition one might think that our sample would have a higher pre-test risk level than the general population. In fact, only the prevalence of hypertension and hypercholesterolemia were higher than those seen in the general population from the same region<sup>5</sup>, and the profile of patients at intermediate risk matched people assessed for cardiovascular risk in daily practice. The incidence of major coronary events was similar to that seen in the general population of the region<sup>5</sup>. Another limitation of the study is the choice of tests: other non-invasive markers that have a proven prognostic role such as ABI measurement or scanning for coronary calcification were not studied here. IPS below 0.9 was not recorded in our model because of its low prevalence in this sample (4.6%). The coronary scanner, an expensive test, has not been widely validated in primary prevention. Furthermore, during the exercise test we only considered ST-segment depression as an abnormality. However, the most recent recommendations advocate systematic analysis of “non-ST”<sup>27,28</sup> measurements such as exercise capacity, chronotropic response or recuperation capacity, which are established prognostic factors and which were not recorded for the subjects in our cohort.

Last, the principle itself of using tests other than conventional risk factors assessment to screen for asymptomatic individuals at high risk for cardiovascular events is still debated<sup>29</sup>. Indeed, on the one hand, various studies have identified non-invasive techniques with few adverse effects, valid, acceptable, and with a quantified and demonstrated relationship with cardiovascular risk. But on the other hand, a reduction of CVD events due to screening and

intervention has never been demonstrated. This criterion is mandatory to define a screening strategy and an intervention and follow-up policy. It should be assessed in randomized intervention trials.

In conclusion, an abnormal physical examination, exercise test or arterial ultrasonography provides incremental information on the risk of a first coronary event in asymptomatic adults. Exercise testing and femoral ultrasonography are also able to improve significantly the accuracy of the risk stratification over conventional risk factors. Intervention studies of screening strategies are needed before recommending any form of CVD screening in asymptomatic patients.

**Acknowledgements:** Supported in part by the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2001) and a grant from Sanofi Aventis and Bristol Myers Squibb. The funding sources have had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript. No conflict of interest for any authors.

## References

1. 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) final report. *Circulation* 2002;**106**(25):3143-421.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14 Suppl 2**:S1-113.
3. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;**24**(21):1903-11.
4. Cohn J, Duprez D. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**(5):327-9.



5. Greenland P, Smith Jr SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;**104**(15):1863-7.
6. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart* 2000;**84**(2):171-5.
7. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**(1):25-32.
8. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;**83**(1):356-62.
9. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg* 2007;**46**:1215-21.
10. Nicolaides A, Shifrin E, Bradbury A, et al. Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis : can we overcome the confusion ? *J Endovasc Surg* 1996;**3**:158-65.
11. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;**30**(5):1057-62.
12. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama* 2006;**295**(5):536-46.
13. Sauve JS, Laupacis A, Ostbye T, Feagan B, Sackett DL. The rational clinical examination. Does this patient have a clinically important carotid bruit? *Jama* 1993;**270**(23):2843-5.
14. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *Jama* 1981;**245**(14):1442-5.
15. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**(9624):1587-94.
16. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;**112**(5):771-6.
17. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**(3):565-73.
18. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation* 1986;**74**(2):252-61.
19. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**(1):1-10.
20. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;**146**(6):483-94.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;**340**(1):14-22.

22. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(7):1177-84.
23. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001;**156**(2):379-87.
24. Bernard S, Serusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;**28**(5):1158-62.
25. Giral P, Bruckert E, Dairou F, et al. Usefulness in predicting coronary artery disease by ultrasonic evaluation of the carotid arteries in asymptomatic hypercholesterolemic patients with positive exercise stress tests. *Am J Cardiol* 1999;**84**(1):14-7.
26. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;**109**(9):1089-94.
27. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;**114**(19):2070-82.
28. Palatini P. Exercise testing in asymptomatic subjects : from diagnostic test to prognostic tool ? *Eur Heart J* 2008;**29**:1803-6.
29. Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**(5):327-9.

## Figure Legends

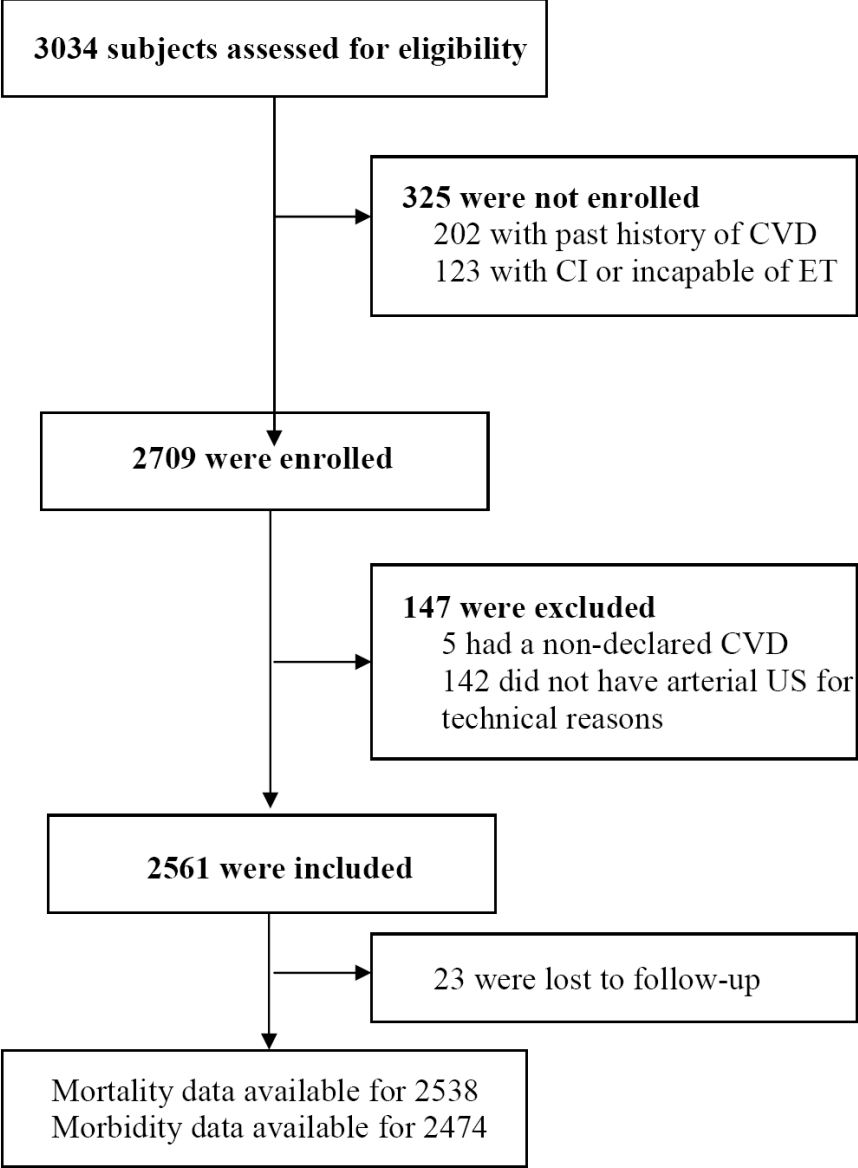
**Figure 1:** Enrollment and follow-up for the study

**Figure 2:** Incremental prognostic information from traditional risk factor assessment, physical examination, exercise testing and arterial ultrasonography. Data represent the  $\text{Chi}^2$  statistic of four different predictive models.

**Figure 3:** Observed incidence of coronary events according to pre-test Framingham risk and the number of abnormal tests (including femoral bruit, positive exercise test,  $\text{IMT} > 0.63$  and femoral plaque) (logarithmic scale)

**Figure 4:** Additional accuracy, for the prediction of a first coronary event, provided by use of physical examination, exercise testing and arterial US in the predictive model, as compared with traditional risk factors only

**Figure 1:** Study enrollment and follow-up as above



CVD : cardiovascular disease  
ET : Exercise testing  
US : Ultrasound

**Table 1:** Risk factors and results of physical examination and non-invasive testing at baseline

	<b>N=2561</b>
<b>RISK FACTORS</b>	
Age (years)	51.6 ± 10.5
Men (%)	1583 (61.8)
Current smoking (%)	613 (23.9)
Diabetes <sup>1</sup> (%)	175 (6.8)
Hypertension <sup>1</sup> (%)	1235 (48.2)
LDL-Cholesterol (mg/dl)	162 ± 40
HDL-Cholesterol (mg/dl)	53 ± 10
Triglycerides (mg/dl)	151 ± 16
Low HDL cholesterol <sup>1</sup> (%)	437 (17.0)
Statin treatment (%)	476 (18.6)
Family history of CVD <sup>1</sup> (%)	271 (10.6)
No or mild physical activity <sup>1</sup> (%)	2076 (81.1)
Metabolic syndrome <sup>1</sup> (%)	473 (18.5)
Framingham risk (%)	10.8 ± 7.8
<b>PHYSICAL EXAMINATION</b>	
Systolic blood pressure (mm Hg)	137 ± 17.0
Diastolic blood pressure (mm Hg)	83.2 ± 9.0
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 4.4
Waist measurement (cm)	89.6 ± 12.3
Presence of a carotid bruit (%)	87 (3.4)
Presence of a femoral bruit (%)	80 (3.1)
PT or DP pulse absent (%)	253 (9.9)
PT and DP pulses absent (%)	65 (2.5)
<b>EXERCISE TEST</b>	
Positive exercise test (%)	163 (6.4)
<b>ULTRASONOGRAPHY</b>	
Carotid stenosis (>50%) (%)	87 (3.4)
Carotid plaque (yes) (%)	591 (23.1)
Intima Media Thickness (mm)	0.63 ± 0.14
Femoral plaque (yes) (%)	655 (25.6)
At least 2 plaques (%)	571 (22.3)

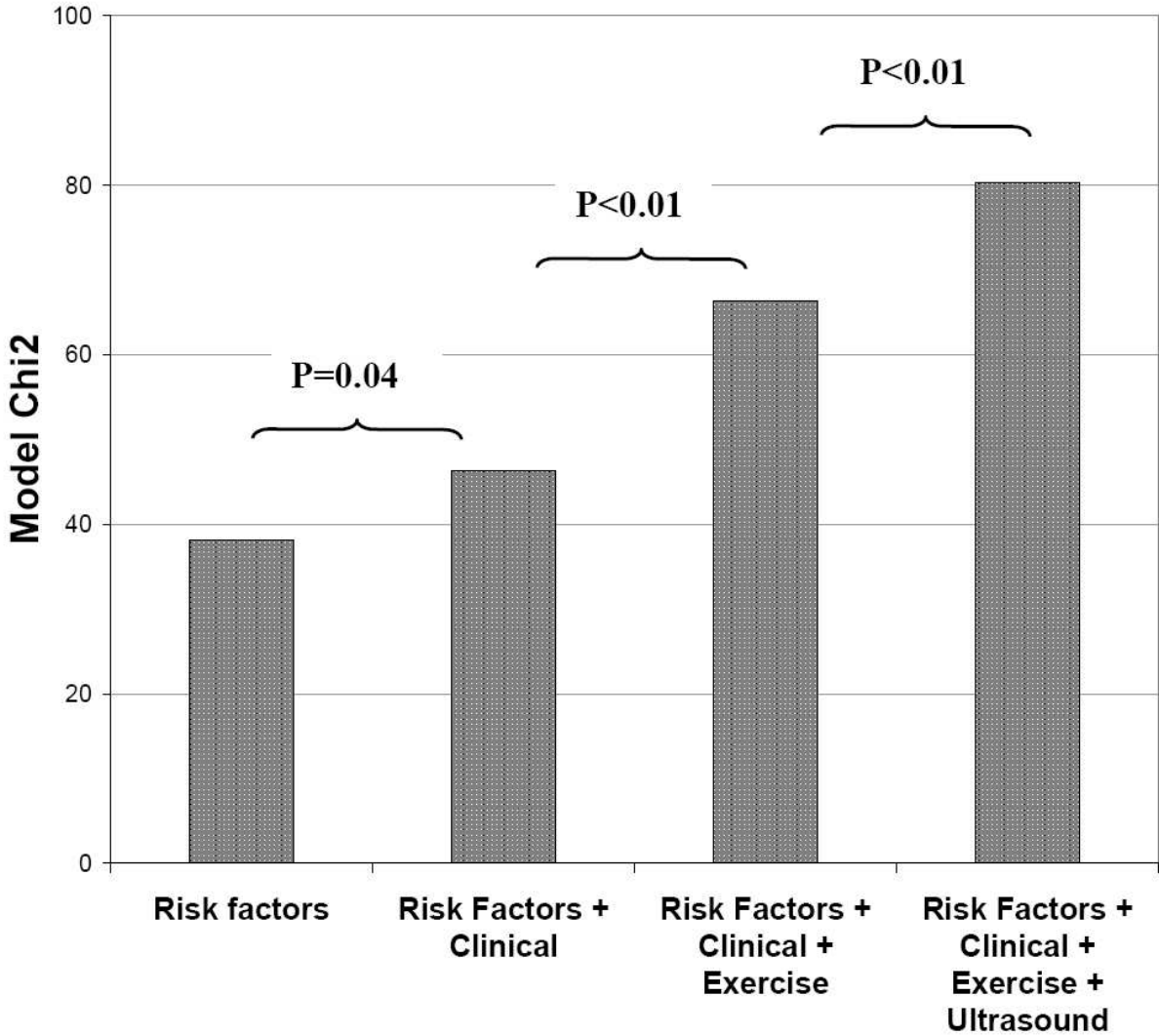
1: for definitions of risk factors, see the method section

**Table 2:** Hazard ratio of coronary events according to the results of non-invasive tests, after adjusting for pre-test risk (based on classical risk factors)

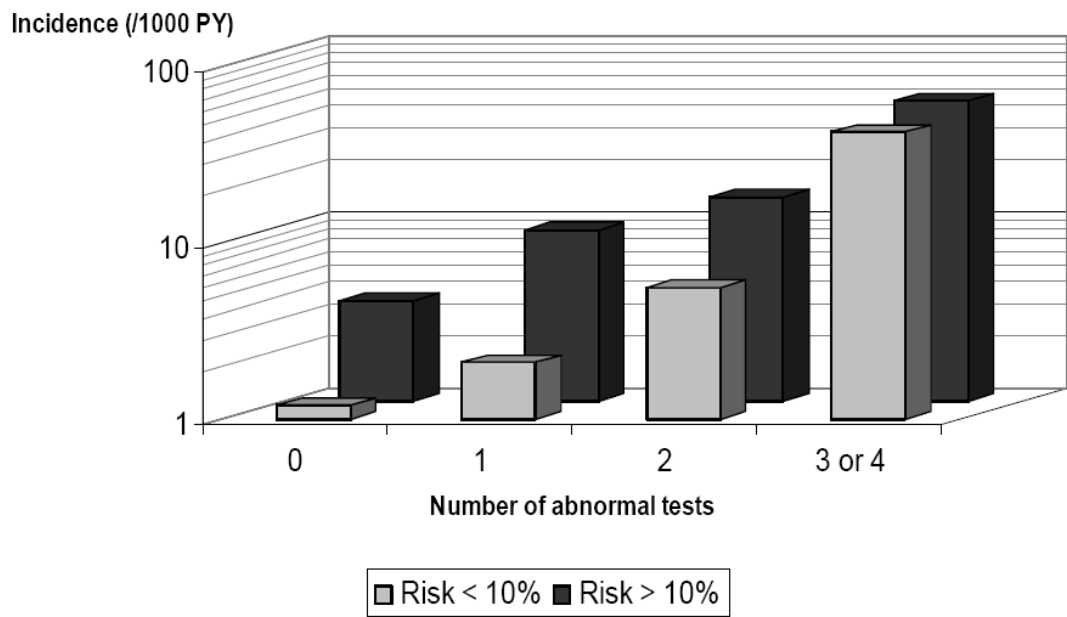
	Adjusted for pre-test risk*		Model 1 Pre-test risk + Physical		Model 2 Pre-test risk + Physical + ET		Model 3 Pre-test risk + Physical + ET + arterial US	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Carotid bruit	1.16	0.37-3.66	-	-	-	-	-	-
Femoral bruit	3.05	1.40-6.61	3.21	1.61-6.41	2.60	1.29-5.23	2.04	1.02-4.17
Absence of a pedal pulse	1.25	0.71-2.22	-	-	-	-	-	-
Positive Exercise Test	3.70	2.26-6.07	-	-	3.58	2.18-5.88	3.22	1.94-5.35
IMT above the median (0.63)	2.26	1.35-3.79	-	-	-	-	1.93	1.14-3.25
Carotid plaque	2.81	1.84-4.29	-	-	-	-	-	-
Femoral plaque	2.39	1.54-3.56	-	-	-	-	1.73	1.11-2.70

\* Framingham 10 year risk  
ET = exercise test  
US = arterial ultrasonography

**Figure 2:** Incremental prognostic information from physical examination, exercise testing and arterial ultrasound over and above traditional risk factor prognosis. Data represent the Chi<sup>2</sup> statistic of four different predictive models.



**Figure 3:** Observed incidence of coronary events according to pre-test Framingham risk and the number of abnormal tests (including femoral bruit, positive exercise test, IMT above 0.63 and femoral plaque) (logarithmic scale)



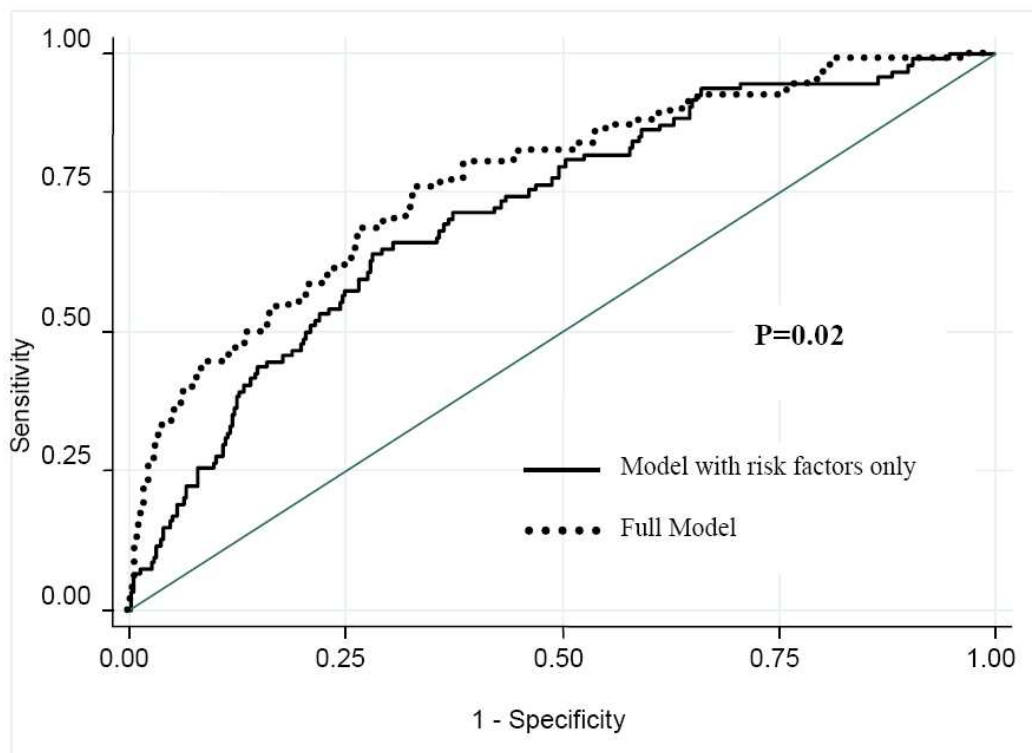


**Table 3:** Study of the accuracy of five different predictive models

	Area under ROC curve	Akaike Information Criteria	Sensitivity* (%)	Specificity* (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
<b>Model 1</b>						
Framingham risk	0.732	748.9	3.2	99.4	15.8	96.4
<b>Model 2</b>						
Model 1 + Femoral bruit	0.732	748.9	3.2	99.3	14.3	96.4
<b>Model 3</b>						
Model 2 + Positive exercise test	0.762	727.8	8.5	98.6	19.1	96.6
<b>Model 4</b>						
Model 3 + IMT	0.774	695.1	15.2	98.6	29.2	96.9
<b>Model 5</b>						
Model 4+ Femoral plaque	0.783	693.3	17.4	98.6	31.4	96.9

\* : value for determining whether an observation has a predicted positive outcome: 20

**Figure 4:** Additional accuracy provided by the use of physical examination, exercise testing and arterial US in the predictive model, as compared with traditional risk factors only, for prediction of a first coronary event



MISE AU POINT

## Épreuve d'effort et prévention primaire

Summary

M. Cournot<sup>\*,\*\*</sup>  
et J. Ferrières<sup>\*,\*\*</sup>

### Résumé

Le dépistage de la coronaropathie présente un intérêt majeur d'un point de vue de santé publique. C'est pourquoi des efforts ont été entrepris depuis une vingtaine d'années afin de développer des examens permettant de détecter la maladie coronaire à un stade infraclinique, parmi lesquels l'épreuve d'effort (EE) est l'examen le plus anciennement documenté. Cependant, il n'a jamais été possible d'affirmer formellement le bénéfice de l'utilisation de l'EE, ni d'aucun autre examen, pour le dépistage de la maladie coronaire silencieuse.

Le but de cet article est de résumer l'état actuel des connaissances scientifiques sur les performances diagnostiques et pronostiques de l'épreuve d'effort en prévention primaire, et d'examiner dans quel cadre cet examen peut apporter une information utile face au patient asymptomatique. Nous tenterons en particulier de répondre aux trois questions suivantes : 1. L'EE permet-elle d'améliorer la qualité de la prévention primaire et le pronostic du patient ? 2. L'EE permet-elle de détecter une lésion coronaire silencieuse ? 3. L'EE permet-elle d'améliorer la prédiction du risque chez le sujet asymptomatique ? Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 :

La maladie coronaire est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, et est en passe de le devenir dans le monde entier [1]. Comme pour toute maladie à fort taux d'incidence ou de mortalité, le dépistage de la coronaropathie semble donc présenter un intérêt majeur d'un point de vue de santé publique. C'est pourquoi des efforts ont été entrepris depuis une vingtaine d'années pour développer des examens permettant de détecter la maladie coronaire à un stade infraclinique, parmi lesquels l'épreuve d'effort (EE) est l'examen

le plus anciennement documenté. Cependant, il n'a jamais été possible d'affirmer le bénéfice de l'utilisation de l'EE, ni d'aucun autre examen, pour le dépistage de la maladie coronaire silencieuse. Dans ces conditions, le rôle principal de l'EE pourrait être d'améliorer la stratification du risque chez les patients asymptomatiques, au-delà de la prédiction faite par les outils disponibles déjà éprouvés et performants : les facteurs de risque cardiovasculaire [2]. Mais, ici aussi, le débat reste ouvert et une des grandes questions de la cardiologie

(\*) INSERM U558, département d'épidémiologie, faculté de médecine, 37, allées Jules Guesdes, 31073 Toulouse Cedex.

(\*\*) Unité de prévention de l'athérosclérose, service de cardiologie B, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9.

(Tirés à part : Dr M. Cournot)

Article reçu en novembre 2005 et accepté en mars 2006.

préventive est de savoir comment établir un lien cohérent entre l'évaluation du risque par les facteurs de risque majeurs et l'éventuelle information pronostique apportée par les examens complémentaires, l'EE étant au premier plan.

Le but de cet article est de résumer l'état actuel des connaissances scientifiques sur les performances diagnostiques et pronostiques de l'épreuve d'effort en prévention primaire, et d'examiner dans quel cadre cet examen peut apporter une information utile face au patient asymptomatique. Les frontières entre prévention primaire et secondaire devenant floues lorsqu'il s'agit de dépister une maladie silencieuse, nous considérerons ici comme étant en prévention « primaire » les sujets asymptomatiques au plan cardiovasculaire, c'est-à-dire indemnes a priori de maladie coronaire.

L'ÉPREUVE D'EFFORT POUR AMÉLIORER LA PRÉVENTION PRIMAIRE ET LE PRONOSTIC

La figure 1 présente les 4 façons pour l'épreuve d'effort de démontrer une utilité dans la démarche de prévention primaire. Le plus fort bénéfice est engendré par la question 1 et le plus faible par la question 4. Nous dirons juste quelques mots des 2 premières questions (Q1 et Q2) tant les données sont rares dans ce domaine, qui appartient aux études d'intervention

randomisées à grande échelle. La question Q1 est pourtant fondamentale et concerne la capacité de l'EE à conduire in fine à une amélioration du pronostic pour le patient. Dans ce domaine, il n'existe aucun travail dans le champ de la maladie coronaire, quel que soit le test candidat. Dans une analyse de sous-groupe de l'étude MRFIT, les patients avec une EE anormale avaient un risque plus bas de mortalité coronaire lorsqu'ils appartenaient au groupe d'intervention sur les facteurs de risque que lorsqu'ils appartenaient au groupe contrôle [3]. Mais cela ne répond pas exactement à la question du lien direct entre EE et pronostic.

La question Q2 concerne la capacité de l'EE à conduire à une amélioration de la stratégie de prévention primaire, au travers soit de la motivation du patient à adopter des mesures de prévention, soit de l'incitation du médecin à opter pour une stratégie thérapeutique agressive. Dans ce domaine, il existe 2 études randomisées concernant le scanner EBCT (*Emectron Beam Computerized Tomography*) [4, 5], mais aucune à notre connaissance n'a étudié l'EE. En effet, ce type d'étude exige qu'un des 2 bras ne soit pas informé du résultat de l'examen, ce qui paraît plus facile à faire d'un point de vue éthique avec un examen en cours de validation comme l'EBCT qu'avec un examen ancien et bien connu des patients comme l'EE. Citons tout de même, dans ce domaine, une étude pilote de Bruce et al. [6] qui ont cherché à déterminer si l'EE pouvait être un moyen de motiver les sujets à

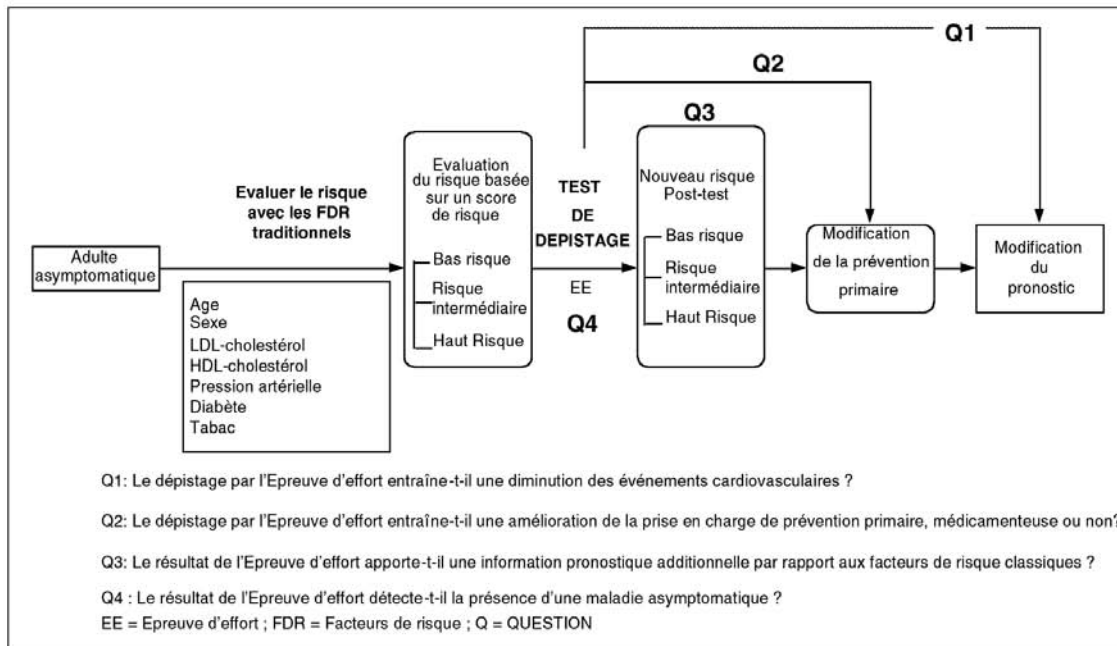


FIG. 1 – Les quatre questions fondamentales soulevées par les examens complémentaires dans le dépistage de la coronaropathie. FIG. 1 –

risque à adopter les mesures de prévention adaptées. Un questionnaire a été envoyé à 2 892 hommes d'âge moyen qui avaient passé une EE. Les sujets chez qui elle était positive étaient significativement plus motivés pour entreprendre des mesures de prévention. Il ne s'agissait pas là, bien entendu, d'une étude d'intervention contrôlée, qui consisterait à ne pas donner les résultats de l'EE à un groupe de sujets tirés au sort.

#### CONSIDÉRATIONS DIAGNOSTIQUES : L'ÉPREUVE D'EFFORT POUR DÉTECTER LA LÉSION

Il s'agit ici de répondre à la question Q4 de la figure. En réalité, la validité de l'EE dans le but de détecter la lésion chez le sujet asymptomatique (ce qui est normalement le rôle princeps d'un test de dépistage) n'a jamais été définie, et ne le sera probablement jamais, cela pour plusieurs raisons.

D'abord, l'impossibilité d'obtenir directement la validité intrinsèque réelle de l'épreuve d'effort. En effet, la validation d'un test de diagnostic ou de dépistage nécessite un « étalon-or ». Cependant, cet examen n'existe pas en dépistage, car les sujets asymptomatiques ne peuvent pas subir un examen coronarographique systématique, indépendamment des résultats de l'EE. Notons au passage que la coronarographie n'est pas un étalon-or parfait puisque nous savons que des faux négatifs existent, sous la forme de lésions excentrées non détectées. Lorsqu'on parle de valeur prédictive positive (VPP) de l'EE (évaluée selon les

études entre 25 % [7] et 72 % [8]), il s'agit d'une valeur prédictive d'événement et non d'une valeur prédictive de présence de lésion significative.

Ensuite, il existe le biais de vérification ou « *work-up bias* », qui survient quand la vérification du statut de « malade » ou « non-malade » n'est pas déterminée chez tous les sujets qui ont été dépistés et quand la probabilité de cette vérification dépend des résultats du dépistage et/ou d'autres variables cliniques. Quand la coronarographie est plus souvent faite aux sujets ayant une EE positive, un biais apparaît qui peut considérablement augmenter la sensibilité apparente du test et diminuer sa spécificité. Une illustration concernant l'épreuve d'effort en est donnée dans la **figure 2**.

Cet exemple concerne l'épreuve d'effort diagnostique, et la démonstration est donc facile puisqu'il est possible d'obtenir un échantillon de comparaison dans lequel tous les sujets ont une coronarographie. Il s'agit d'une illustration de ce biais qu'on retrouve, avec une force encore plus grande, dans l'EE de dépistage. Ce biais a donné lieu à des travaux concernant le diagnostic de la coronaropathie [9, 10] mais jamais, à notre connaissance, concernant son dépistage. Citons à titre d'exemple l'étude de Davies et al. [11] qui ont examiné un échantillon de 162 hommes asymptomatiques qui avaient une EE positive, parmi une cohorte de 5 000 hommes d'âge moyen. Parmi ces 162 sujets, 92 ont accepté de poursuivre les investigations, et 67 avaient des lésions coronaires significatives à la coronarographie (au moins un vaisseau avec 50 % de sténose),

	Maladie présente	Maladie absente		Maladie présente	Maladie absente
Test positif	92 a	27 b	Correction du biais de vérification	92 a	27 b
Test négatif	46 c	72 d		46+69 c	72+108 d
Sensibilité = $92/(92+46)=67\%$ Spécificité = $72/(72+27)=73\%$				Sensibilité = $92/(92+115)=44\%$ Spécificité = $180/(180+27)=87\%$	
Le biais de vérification est évident sur le tableau à 4 cases de gauche. Très peu de patients avec une EE négative auront une coronarographie. Les faux négatifs sont donc sous-représentés et la sensibilité dans cet échantillon biaisé est donc surestimée. Dans le tableau de droite, tous les patients ont la coronarographie, aboutissant à des paramètres de validité non biaisés. Le coefficient permettant la correction du biais de vérification dans cet exercice a été calculé d'après les données des études de Froelicher <sup>10</sup> , dans laquelle tous les sujets positifs à l'EE ont accepté d'avoir une coronarographie, et de Gianrossi <sup>42</sup> .					

FIG. 2 – Un exemple de la modification de la sensibilité et de la spécificité et de la correction du biais de vérification, basé sur l'épreuve d'effort diagnostique et la confirmation par la coronarographie.

FIG. 2 –

dont 26 des lésions tritronculaires ou du tronc commun gauche. Au total, 33 ont été revascularisés et 34 ont reçu un traitement médical seul. Il n'y avait aucune donnée sur les 70 patients qui n'ont pas eu de coronarographie.

Nous nous heurtons donc au fait qu'il est impossible de valider l'EE comme un examen de dépistage à proprement parler, c'est-à-dire ayant pour but l'identification d'une coronaropathie significative mais asymptomatique. Par ailleurs, nous savons que beaucoup d'événements coronaires aigus surviennent sur des plaques minimes et qui seraient jugées non serrées à la coronarographie. Par ailleurs, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve rigoureuse que le traitement trans-luminal de lésions silencieuses améliore le pronostic du patient strictement asymptomatique en termes de mortalité et d'incidence des événements cardiovasculaires majeurs. Pour ces raisons, la coronaropathie est un cas particulier où le dépistage prend un sens quelque peu différent. En effet, le véritable but de l'épreuve d'effort de « dépistage » n'est pas le diagnostic précoce d'une maladie silencieuse, mais bien la participation à la prédiction des événements (événements cardiovasculaires ou décès) dans le but de mieux cibler, adapter et éventuellement intensifier les mesures de prévention (suivi médical, non médical, traitements médicamenteux).

Cela peut paraître futile si l'on part du principe qu'une réduction optimale des facteurs de risque doit être appliquée à tous les patients [12]. Mais nous savons aussi que la mise en évidence d'un examen anormal ou d'une augmentation du risque est à même de motiver les patients et les médecins à une meilleure observance à l'égard de la prise en charge des facteurs de risque [6].

#### CONSIDÉRATIONS PRONOSTIQUES : L'ÉPREUVE D'EFFORT POUR PRÉDIRE LE RISQUE

Nous nous attachons maintenant à étudier ce que peut apporter l'EE à la prédiction de l'événement, c'est-à-dire à la stratification du risque (question Q3 de la fig. 1).

#### Modifications ischémiques du segment ST

Plusieurs études ont montré qu'une EE positive chez le sujet asymptomatique est associée à un risque augmenté d'événement coronaire [13-16]. Ces travaux sont résumés dans le **tableau I**. Dans ces études, la prévalence des EE anormales, généralement définies comme un sous-décalage de ST supérieur ou égal à 1 mm, était de 5 à 25 %. De manière générale, le risque relatif d'événement cardiovasculaire est élevé chez les patients ayant une EE positive, bien que le risque absolu d'événement cardiaque dans une population asymptomatique demeure très faible, de l'ordre de 1 à 2 % par an [16], même si les modifications du segment ST sont associées à des facteurs de risque majeurs. Même en prenant en compte tous les types

d'événements (y compris l'angor), une minorité de patients avec une EE positive auront un événement cardiovasculaire. Bien sûr, les patients dépistés sans événement souffriront du phénomène de « labeling » [17]. Si l'on va plus loin, la plupart des patients qui auront un événement majeur ont une EE négative, car la sensibilité pour prédire ces événements est basse.

Du fait du rôle de ces faux négatifs, et pour augmenter la rentabilité de cet examen, plusieurs travaux ont recommandé d'utiliser des critères complémentaires au sous-décalage de ST supérieur à 1 mm de pente horizontale ou descendante. La prise en compte de ces autres critères en analyse multivariée a montré que l'EE était capable de prédire les événements majeurs avec des risques relatifs de l'ordre de 4 ou 5 [16, 18, 19]. Les critères en question comprenaient d'autres aspects de la modification de ST, d'autres paramètres d'exercice et le résultat des examens d'imagerie d'effort.

#### Autres modifications du segment ST

Des travaux récents ont remplacé ou élargi le critère habituel de positivité (sous-décalage de ST horizontal ou descendant supérieur ou égal à 0,1 mV, 0,08 s après le point J) par le « ST intégral » [16, 18] ou le « ST/HR slope ». Ce dernier (qui consiste en un ajustement du sous-décalage à la fréquence cardiaque) était prédictif des événements dans l'étude de Framingham malgré le fait que l'analyse classique du segment ST ne le fut pas [19]. Par ailleurs, l'utilisation de sous-décalages minimes comme critère de positivité diminue la spécificité du test, car ces sous-décalages peuvent être dus à d'autres causes que l'ischémie myocardique, comme l'hyperventilation, les anomalies hydroélectrolytiques, l'anémie, l'hypertrophie ventriculaire gauche ou l'hyperactivité sympathique [20]. Signalons que l'étude de Rywik et al. [21] a confirmé chez le sujet asymptomatique que le sous-décalage horizontal ou descendant supérieur à 1 mm du segment ST était l'anomalie la plus prédictive d'événements (IDM, angor ou décès coronaire), par rapport à d'autres anomalies de la repolarisation à l'effort.

#### Capacité à l'effort et réponse cardiaque

Il existe une relation entre la performance obtenue lors d'une EE maximale ou sous-maximale et la valeur prédictive des modifications de ST. La mise en évidence d'une ischémie silencieuse pour une basse charge soutenue est associée à un risque très élevé d'événement. Un sous-décalage ischémique apparaissant après moins de 6 minutes du protocole de Bruce correspond à un risque relatif de 6,7 chez les hommes et de 3,6 chez les femmes [18, 22] et une ischémie apparaissant avant 5 minutes correspond à un risque relatif de 14,7 chez les hommes et 5,6 chez les femmes [23]. De plus, certains paramètres concernant la capacité à l'effort, la réponse chronotrope et la récupération ont en eux-mêmes une puissante valeur prédictive, et l'étude des mesures « non-ST » a donné

TABLEAU I : PRÉDICTION DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES PAR L'ANALYSE DU SEGMENT ST À L'ÉPREUVE D'EFFORT DANS LES ÉTUDES INCLUANT PLUS DE 500 PATIENTS ASYMPTOMATIQUES

Auteur (année)	N	Âge (extrêmes) % Femmes	1 <sup>er</sup> EE	Protocole	Critères de positivité	Prévalence de l'EE anormale (%)	Événements	Événements /1 000 pers-an	Risques relatifs	Risques relatifs ajustés sur :	Durée du suivi (ans)
Froelicher (1974)	1390	20-52 0	1965	Non précisé	Sous-décalage	10,1	AS+IDM+MSC	5,3	14,3	-	6,3
Allen (1980)	888	adultes 35	1973	Ellestad	Sous-décalage amplitude onde R, durée exercice	11,8	AS+IDM+MSC	10,8	ST = 2,4 H, 1,9 F ; durée 5,6 H, 14,7 F	-	8,4
Bruce (1983)	4 158	- 13	1971	Bruce	Douleur, sous-décalage, durée exercice, FCM, PSA	14,6	AS+IDM+MSC	10,5	ST = 2,6 H, 6,7 F ; durée exercice 6,7 H, 3,6 F	-	6,1
Giagnoni (1983)	514	18-65 27	1971	Non précisé	Sous-décalage	Cas/témoin	AS+IDM+MSC	-	5,6	Âge, PSA, T	6,3
McHenry (1984)	916	27-55 0	1968	Bruce mod	Sous-décalage	2,5	AS+IDM+MSC	5,6	4,9	-	12,7
LRC (1986)	3 178	35-59 0	1972	Bruce mod,	Sous décalage	5,7	DCCV	2,1	4,6	Âge, LDL, HDL, PSA, T, AF	7
MRFIT (1986)	6 008	35-37 0	1972	non précisé	Sous-décalage	12,2	DCCV AS IDM	2,6 18,2 5,1	3,7 1,5 NS	Âge, PSA, CT, T	4,3
Framingham (1991)	3 168	- 52	1971	Bruce ST/FC	Sous-décalage	14,6	AS+IDM+MSC	4,8	ST= NS ; ST/HR = 2,2 ; combiné = 3,6	-	4,3
Jouven (2000)	6 101	42-53 0	1967	Cyclo	Sous-décalage	4,4	DCCV	3,4	2,63	Âge, IMC, PSA, FC, T, D, CT, ESV	
Gibbons (2000)	25 927	20-82 0	1970	Balke & ware	Sous-décalage PSA, TDRV	5,5	DCCV	9,0	ST : 21 à 80 selon le nombre de facteurs de risque	Âge	8,4
Laukkanen (2001)	1 769	42-60 0	1984	non précisé	Sous-décalage	10,7	DCCV SCA	9,6	3,3 1,7	Âge, T, PSA BMI, D, LDL, HDL	10
Rywik (2002)	1 083	- 43	1980	Balke mod.	Sous-décalage	19	AS+IDM+ DCCV	8,5	2,7	Âge, sexe, CT	7,9
Kurl (2003)	1 726	42-60 0	1984	Cyclo	Sous-décalage	7,1	AVC	4,5	2,2	Âge, T, PSA BMI, D, LDL HDL	10
Marwick (2003)	1 859	- 45	1988	Non précisé	Sous-décalage score de Duke	12,0	Décès toutes causes	9,0	2,2	Âge, T	4,7
Mora (2003)	2 994	30-80 100	1972	Bruce	Sous-décalage Capacité effort	4,6	Décès toutes causes	7,0	ST : NS Capacité : 1,6	Âge, T, PSA BMI, D, LDL, HDL	20
Erikssen (2004)	2 014	40-60 0	1972	Cyclo	Sous-décalage	10,2	DCCV	5,7	1,50	Âge, T, PSA CT, FC max, capacité effort	
Cournot (2005)	1 250	18-79 33	1995	Bruce, Cyclo	Sous-décalage	8,5	AS+IDM+MSC	5,5	2,86 si haut risque pré-test seulement	Âge, sexe, T, D, PSA, CT, HDL	6

Seuls les risques relatifs statistiquement significatifs sont indiqués.

AF : antécédents familiaux ; AS : angor stable ; BMI : indice de masse corporelle ; CT : cholestérol total ; D : diabète ; DCCV : décès d'origine cardiovasculaire ; F : femme ; FC : fréquence cardiaque ; H : homme ; IDM : infarctus du myocarde ; MSC : mort subite d'origine cardiaque ; NS : non significatif ; PSA : pression sanguine artérielle ; SCA : syndromes coronaire aigus ; T : tabac ; TDRV : troubles du rythme ventriculaire.

un second souffle à la recherche sur l'EE dans les années 1990 [24]. Par exemple, le profil de récupération de la fréquence cardiaque après l'effort était prédictif de mort subite coronaire dans l'enquête pros-

pective parisienne [25]. Dans une analyse récente de l'étude de Framingham, la réponse cardiaque à l'effort et la capacité à l'effort lors d'une EE « non-ECG » apportaient une information pronostique supplémen-

taire par rapport aux facteurs de risque [26]. Il a même été démontré que le fait d'interrompre l'EE en raison de l'apparition de dyspnée d'effort (et non de fatigue musculaire, d'atteinte de la FMT ou d'autre raison) est un facteur prédictif de mortalité coronaire, pulmonaire et totale [27].

### Les troubles du rythme ventriculaire d'effort

Une association a été retrouvée dans plusieurs études de grande envergure entre les troubles du rythme ventriculaire durant l'effort et la mortalité toutes causes confondues [28]. Une étude a retrouvé que ces troubles du rythme avaient une valeur prédictive encore plus grande lorsqu'ils survenaient également pendant la récupération [29]. La définition des troubles du rythme ventriculaire était propre à chaque étude et donc très variable (au moins 7 ESV/min ou des phénomènes répétitifs dans l'étude de Frolkis ; ESV représentant 10 % des dépolarisations sur un enregistrement de 30 s ou des phénomènes répétitifs dans l'étude de Jouven).

Concernant la combinaison des résultats de l'EE avec des examens d'imagerie, l'étude de Blumenthal et al. [30] retrouve une forte augmentation de la valeur prédictive grâce à la combinaison de l'EE avec la scintigraphie au thallium par rapport à l'EE seule. Dans un autre travail, l'échocardiographie de stress n'apporte aucune information pronostique supplémentaire par rapport à l'épreuve d'effort après prise en compte des facteurs de risque [31].

### Lecture critique de ces travaux

S'il apparaît dans ces travaux une association entre anomalie de l'EE et la survenue ultérieure d'événements coronaires avec un risque relatif de l'ordre de 2,5 à 5,5 après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels dans la majorité des études, plusieurs points de discussion subsistent, laissant la **question Q3 de la figure 1** sans réponse définitive. Très peu de travaux ont été réalisés hors des États-Unis. La constitution de ces cohortes reste très peu détaillée dans ces études. Les auteurs indiquent généralement que l'échantillon était composé de sujets « référés » pour épreuve d'effort. Nous possédons donc peu de données pragmatiques pour situer les sujets appartenant à ces cohortes d'un point de vue clinique et pour les comparer par exemple à nos patients. Par ailleurs, aucune étude citée plus haut ne donne d'information sur l'attitude thérapeutique pratique qui a été éventuellement adoptée par les investigateurs face aux sujets qui ont eu une EE positive.

### ÉPREUVE D'EFFORT : QUI DÉPISTER ?

Malgré toutes les précautions prises, une des limites de l'EE dans le dépistage de la coronaropathie réside donc dans la très faible proportion de sujets qui auront un événement, même si leur EE est positive. Comment intégrer ce problème ? D'après le théorème

TABEAU II : PROBABILITÉS D'ÉVÉNEMENTS CORONAIRES À 10 ANS CALCULÉES SUR LA BASE DES RÉSULTATS DE L'ÉPREUVE D'EFFORT

Probabilité pré-test d'événement coronaire à 10 ans (%)	Probabilité à 10 ans après prise en compte des résultats de l'épreuve d'effort (%)	
	Anormale	Normale
1,0	4,0	0,4
2,0	8,0	0,9
3,0	12,0	1,3
4,0	15,0	1,9
5,0	19,0	2,3
6,0	22,0	2,8
7,0	25,0	3,3
10,0	33,0	4,8
15,0	44,0	7,4
20,0	52,0	10,0

Les probabilités pré-test sont estimées sur la base des facteurs de risque. Les données sont de Gibbons et al. [45]

de Bayes, la probabilité « post-test » de la maladie (qui est notre centre d'intérêt) dépend à la fois des propriétés du test (rapport de vraisemblance) et de la probabilité « pré-test » qui représente en fait la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Le rapport de vraisemblance positif est la probabilité d'un test positif chez les malades divisée par cette probabilité chez les non-malades. Ainsi, si la maladie est très rare (probabilité pré-test basse), la probabilité post-test sera peu différente de la probabilité pré-test. En d'autres termes, un même test apporte moins d'informations à la prédiction de la maladie (ce qui est le but même du test) si elle est rare. Plus le risque d'événement cardiovasculaire est bas dans une population, moins une EE positive sera donc « informative » en termes de risque. Dans une population à haut risque, le fait d'avoir une EE positive ou négative aboutira à un risque post-test très différent (supérieur ou inférieur) du risque pré-test. Ce raisonnement est illustré par des données pratiques et chiffrées dans le **tableau II**. En conséquence, certains auteurs ont déclaré que l'événement majeur chez les sujets à bas risque est impossible à prédire par l'EE [32]. Il a même été affirmé que l'EE de dépistage chez l'adulte jeune asymptomatique n'a aucun impact, sauf celui d'augmenter considérablement les coûts de prise en charge [33].

Par ailleurs, certains auteurs ont affirmé que l'apport pronostique de l'EE devait également être minimale dans le groupe des sujets à haut risque, leur pronostic en général sombre étant déjà fortement déterminé par les facteurs de risque.

Tout en précisant que leur raisonnement s'appuyait sur la logique et non sur des preuves épidémiologiques qui n'existent pas dans ce domaine, ces auteurs ont donc suggéré que la « rentabilité » de l'EE serait la meilleure dans le groupe des sujets à risque intermédiaire (risque de Framingham à 10 ans de 10 à 20 % selon ces mêmes auteurs) [34]. Ce groupe est en effet constitué de sujets pour qui il est souvent difficile de



choisir entre des attitudes attentistes et des stratégies plus agressives. L'EE devrait avoir sa place dans ces groupes et constituer une aide à la décision.

## SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES

### Recommandations françaises

Pour la Société française de cardiologie [35], les indications de l'EE chez les sujets asymptomatiques pour le « dépistage de l'insuffisance coronaire » sont « très limitées, d'autant plus que le coût du dépistage est élevé et que tout incident dans ce cas serait considéré comme inacceptable ». Les indications possibles sont donc le sujet asymptomatique de plus de 40 ans, mais ayant des facteurs de risque d'insuffisance coronaire, le sujet asymptomatique de plus de 40 ans, mais exerçant une profession qui engage la sécurité collective, pour qui un avis cardiologique documenté est nécessaire, et les sujets souhaitant reprendre une activité physique intense. En particulier, l'EE n'est pas indiquée chez les sujets ayant une probabilité pré-test très faible, de l'ordre de 10 %.

### Recommandations européennes

Les guidelines de la Société européenne de cardiologie concernant l'EE datent de 1993 [36] et sont très proches des recommandations françaises. Les dernières recommandations sur la prévention de la maladie coronaire [37] ne se prononcent pas sur ce sujet.

### Recommandations américaines

D'après les recommandations communes de l'ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) [13], les indications possibles sont : les sujets asymptomatiques diabétiques qui prévoient de commencer une activité physique intense (classe IIa) et les sujets asymptomatiques avec des facteurs de risque multiples, les sujets asymptomatiques de plus de 45 ans (55 ans pour les femmes) qui prévoient de commencer une activité physique intense, qui ont des activités impliquant la sécurité publique ou qui sont à risque coronaire du fait d'une autre maladie (classe IIb).

Des recommandations récentes de l'AHA propre aux sujets asymptomatiques [38] confirment l'utilité de l'EE et mettent particulièrement l'accent sur l'attention qui doit être portée aux mesures « non-ST » : capacité fonctionnelle, réponse chronotrope et récupération.

D'après le *National Cholesterol Education Program* 3<sup>e</sup> version (NCEP III) [12], une EE positive chez un homme d'âge moyen asymptomatique et ayant des

facteurs de risque traditionnel est indépendamment prédictive d'événement coronaire majeur ; donc l'EE a la possibilité d'identifier des hommes d'âge moyen à plus haut risque que celui évalué avec les seuls facteurs de risque majeurs. En conséquence, une EE positive doit amener à une prise en charge des facteurs de risque plus agressive. La même valeur prédictive n'est apparemment pas valable chez les adultes jeunes et chez les femmes d'âge moyen ou plus âgées. Dans ces groupes, le risque de mettre en place des mesures préventives agressives de façon inappropriée est augmenté.

D'après la récente mise à jour des recommandations de l'USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) [39], cet organisme se prononce contre le dépistage de routine au moyen de l'EE, que ce soit pour la détection d'une coronaropathie sévère ou la prédiction d'événement coronaire chez l'adulte à bas risque de cardiopathie ischémique. L'USPSTF n'a pas trouvé de preuve suffisante pour se prononcer pour ou contre le dépistage de routine au moyen de l'EE, que ce soit pour la détection d'une coronaropathie sévère ou la prédiction des événements coronaires chez les sujets à haut risque de cardiopathies ischémiques.

## CONCLUSION

Malgré des enjeux évidents et plus de 20 ans de recherches et de publications, la place des examens complémentaires dans le dépistage des coronaropathies n'est toujours pas déterminée, et elle est rarement abordée dans les différents plans de prévention des maladies cardiovasculaires. Des zones d'ombre persistent sur les groupes à risque qui devraient bénéficier de l'épreuve d'effort, sur la nature des anomalies qui sont le plus associées au pronostic et sur l'information pronostique qu'apporte cet examen par rapport à une évaluation minutieuse des facteurs de risque majeur, et sur la conduite à tenir en cas d'anomalies de l'EE dans ce contexte. Il sera difficile de répondre à ces questions sans disposer de l'aide des essais randomisés. Cependant, malgré le développement actuel de techniques d'imagerie coronaire performantes, l'épreuve d'effort reste le test candidat de choix dans le domaine du dépistage.

Même si les recommandations officielles ne préconisent pas cet examen en routine, les nombreux travaux disponibles sont en faveur d'une utilisation large de l'épreuve d'effort de dépistage [40]. Les recherches récentes montrent que l'accent doit être mis sur la détection des inadaptations à l'effort, un bénéfice pouvant être apporté par l'adoption d'un mode de vie moins sédentaire, dont l'intérêt est démontré [41].

**MOTS CLÉS :** épreuve d'effort, prévention primaire, dépistage, coronaropathie.

## Références

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
2. Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863-7.
3. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;55:16-24.
4. O'Malley PG, Rupard EJ, Jones DL, Feuerstein I, Brazaitis M, Taylor AJ. Does the diagnosis of coronary calcification with electron beam computed tomography motivate behavioral change in smokers? *Mil Med* 2002;167:211-4.
5. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? *Am J Cardiol* 1996;78:1220-3.
6. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Pilot study examining the motivational effects of maximal exercise testing to modify risk factors and health habits. *Cardiology* 1980;66:111-9.
7. Hammond HK, Froelicher VF. Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:271-96.
8. Erikssen J, Enge I, Forfang K, Storstein O. False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 1976;54:371-6.
9. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias. *Am J Cardiol* 1980;46:807-12.
10. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965-74.
11. Davies B, Ashton WD, Rowlands DJ, et al. Association of conventional and exertional coronary heart disease risk factors in 5,000 apparently healthy men. *Clin Cardiol* 1996;19:303-8.
12. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
13. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
14. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:565-73.
15. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation* 1986;74:252-61.
16. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1-10.
17. Sackett DL, Macdonald L, Haynes RB, Taylor DW. Labeling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1983;309:1253.
18. Giagnoni E, Secchi MB, Wu SC, et al. Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N Engl J Med* 1983;309:1085-9.
19. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression. Improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991;83:866-74.
20. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990;81:428-36.
21. Rywik TM, O'Connor FC, Gittings NS, Wright JG, Khan AA, Fleg JL. Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation* 2002;106:2787-92.
22. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men. Five years' experience of the Seattle Heart Watch Study. *Am J Cardiol* 1980;46:371-8.
23. Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P. Five-year follow-up of maximal treadmill stress test in asymptomatic men and women. *Circulation* 1980;62:522-7.
24. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:W9-24.
25. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
26. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005;112:1566-72.
27. Bodegard J, Erikssen G, Bjornholt JV, Gjesdal K, Liestol K, Erikssen J. Reasons for terminating an exercise test provide independent prognostic information: 2014 apparently healthy men followed for 26 years. *Eur Heart J* 2005;26:1394-401.
28. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000;343:826-33.
29. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003;348:781-90.
30. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, et al. Detecting occult coronary disease in a high risk asymptomatic population. *Circulation* 2003;107:702-7.
31. Marwick TH, Case C, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J* 2003;24:1223-30.
32. Mulcahy D, Husain S, Zalos G, et al. Ischemia during ambulatory monitoring as a prognostic indicator in patients with stable coronary artery disease. *JAMA* 1997;277:318-24.
33. Livschitz S, Sharabi Y, Yushin J, et al. Limited clinical value of exercise stress test for the screening of coronary artery disease in young, asymptomatic adult men. *Am J Cardiol* 2000;86:462-4.
34. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465-73.
35. [Guidelines of the French Society of Cardiology for exercise testing of adults in cardiology]. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1997;90:77-91.
36. Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. *Eur Heart J* 1993;14:969-88.
37. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. 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.
38. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;112:771-6.
39. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Coronary Heart Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2004;140:569-72.
40. Froelicher VF. Screening with the exercise test: time for a guideline change? *Eur Heart J* 2005;26:1353-4.
41. Myers J, Kaykha A, George S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med* 2004;117:912-8.
42. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.

## Références

43. **Froelicher VF, Jr, Thomas MM, Pillow C, Lancaster MC.** Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974;34:770-6.
44. **McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, Jordan JJ.** The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984;70:547-51.
45. **Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH.** Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol* 2000;86:53-8.
46. **Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al.** Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:72-9.
47. **Kurl S, Laukkanen JA, Tuomainen TP, et al.** Association of exercise-induced, silent ST segment depression with the risk of stroke and cardiovascular diseases in men. *Stroke* 2003;34:1760-5.
48. **Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al.** Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003;290:1600-7.
49. **Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle DS, Erikssen J.** Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J* 2004;25:978-86.
50. **Cournot M, Taraszewicz D, Galinier M, et al.** Is exercise testing useful to improve the prediction of coronary events in asymptomatic subjects? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:37-44.

**Event:** ESC Congress 2007

**Status:** Accepted

**Number:** 81074

**Title:** Reliability of the screening physical examination to identify asymptomatic subjects needing further assessment of subclinical atherosclerosis

**Evaluation Topic:** 06.05 - Epidemiology / prevention of CAD

**Acronym Abbreviation:** EVADEC

**Acronym:** Evaluation du dépistage de la coronaropathie

**On Behalf of:**

**Category:** Bedside

**Options:** Young Investigator Award (YIA) Population Sciences

**Abstract Authors** M. Cournot<sup>1</sup>, H. Boccalon<sup>2</sup>, JP. Cambou<sup>2</sup>, J. Guilloux<sup>2</sup>, D. Taraszkiwicz<sup>3</sup>, H. Hanaire-Broutin<sup>4</sup>, B. Chamontin<sup>5</sup>, M. Galinier<sup>6</sup>, J. Ferrieres<sup>3</sup> - (1) Inserm U558, Toulouse, France (2) Vascular Medicine, CHU Toulouse, Toulouse, France (3) Preventive Cardiology, CHU Toulouse, Toulouse, France (4) Diabetologia, CHU Toulouse, Toulouse, France (5) Hypertension, CHU Toulouse, Toulouse, France (6) Cardiology, CHU Toulouse, Toulouse, France

### **Abstract Content 53%**

**Objectives :** To assess the accuracy of the screening physical examination for predicting subclinical atherosclerosis in asymptomatic and apparently healthy subjects.

**Methods :** 2736 men and women aged 20-90 years old, with no personal history of cardiovascular disease (CVD) and no complaint of neurological, coronary or lower limb symptom, had a standardized physical examination and a carotid and femoral ultrasonography. We assessed the usefulness of pulse palpation and auscultation for bruits for detecting a significant carotid stenosis, a carotid plaque, a femoral plaque and a ankle-brachial index (ABI) < 0.9.

**Results :** The presence of a femoral bruit provided information on the presence of both an ABI < 0.9 (positive likelihood ratio (+LR) : 2.90 (1.63-5.16)) and a femoral plaque (+LR : 3.23 (2.22-4.71)), and this information was independent from the cardiovascular risk factors. The absence of both pedal pulses also provided additional information, beyond risk factors, on the presence of an ABI < 0.9 (+LR : 3.57 (1.93-6.60)). The presence of a carotid bruit didn't affect the likelihood of carotid stenosis, plaque or Intima-Media Thickness above the median.

**Conclusion :** Clinical examination, particularly of the lower limbs, provides valuable information on the presence of subclinical atherosclerosis and should be considered as a part of any screening physical examination.

# UTILITE DE L'EXAMEN CLINIQUE VASCULAIRE POUR IDENTIFIER LES SUJETS ASYMPTOMATIQUES NECESSITANT UNE RECHERCHE COMPLEMENTAIRE D'ATHEROSCLEROSE INFRA-CLINIQUE

M. Cournot<sup>1,2</sup>, D. Taraszkiwicz<sup>3</sup>, H. Boccalon<sup>4</sup>, M. Galinier<sup>3</sup>,  
•B. Chamontin<sup>5</sup>, H. Hanaire-Broutin<sup>6</sup>, J-P. Cambou<sup>4</sup>, J. Puel<sup>3</sup>, J. Ferrières<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U558, Toulouse, France ; <sup>2</sup> Centre Hospitalier du Val d'Ariège, Foix ; <sup>3</sup> Unité de prévention de l'athérosclérose, CHU Rangueil, Toulouse ; <sup>4</sup> Service de médecine vasculaire, CHU Rangueil, Toulouse ; <sup>5</sup> Service de médecine interne et hypertension artérielle, CHU Rangueil, Toulouse ; <sup>6</sup> Service de diabétologie, CHU Rangueil, Toulouse

## INTRODUCTION

La recherche de souffles vasculaires et la palpation des pouls a une utilité diagnostique et pronostique connue chez le patient symptomatique sur le plan neurologique ou cardiaque. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt de l'examen clinique cardio-vasculaire de dépistage pour la détection de l'athérosclérose infra-clinique chez le sujet asymptomatique.

## METHODES

Entre 1996 et 2003, 2736 hommes et femmes âgés de 20 à 90 ans, sans antécédent de maladie cardio-vasculaires, et asymptomatiques au plan neurologique et cardiologique, ont été recrutés dans notre unité de prévention de l'athérosclérose. Tous les patients ont eu un examen clinique standardisé pratiqué par le même examinateur, ainsi qu'un examen écho-doppler artériel carotidien et fémoral. Nous avons étudié la capacité d'un souffle carotidien, fémoral ou d'une anomalie des pouls périphériques à prédire la présence d'une sténose ou d'une plaque carotidienne, d'une plaque fémorale ou d'un Indice de Pression Systolique (IPS) < 0.9.

### Les Rapports de vraisemblance (RV +/-)

Un rapport de vraisemblance positif permet d'estimer dans quelle mesure la présence d'une maladie chez un patient est plus plausible après un résultat de test positif. C'est la relation entre la probabilité d'un test positif chez les malades et celle chez les non-malades.

RV+ = sensibilité/(1 - spécificité). Ce nombre est plus grand que 1. Un test diagnostique informe d'autant plus que le RV+ tend vers l'infini.

Un rapport de vraisemblance négatif permet d'estimer dans quelle mesure une maladie chez un patient est moins plausible après un résultat de test négatif. C'est la relation entre la probabilité d'un test négatif chez les malades et chez les non-malades.

RV- = (1 - sensibilité)/spécificité. Ce nombre est plus petit que 1. Un test diagnostique informe d'autant plus que le RV- se rapproche de 0.

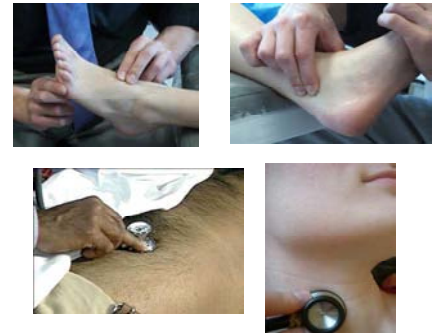


Figure 1 : Examen clinique vasculaire

## RESULTATS

La présence d'un souffle fémoral apportait une information significative sur la présence d'un IPS < 0.9 ipsilatéral (rapport de vraisemblance positif (RV+) : 2.90 (1.63-5.16)) et d'une plaque fémorale (RV+ : 3.23 (2.22-4.71)), et cette information était indépendante des facteurs de risques majeurs. L'absence simultanée du pouls pédieux et du pouls tibial postérieur fournissait également une information supplémentaire, au delà des facteurs de risque, sur la présence d'un IPS < 0.9 (RV+ : 3.57 (1.93-6.60)). L'intérêt de ces signes cliniques était retrouvé quel que soit le niveau de risque initial des sujets. La présence d'un souffle carotidien n'affectait pas la probabilité de sténose carotide ou d'épaisseur intima-média au dessus de la médiane.

Tableau II : Validité de l'examen clinique pour la détection d'athérosclérose infra-clinique carotidienne

Signe clinique	Anomalie à identifier	Rapport de vraisemblance positif (95% CI)	Rapport de vraisemblance négatif (95% CI)	Odds Ratio Ajusté (95% CI) <sup>1</sup>
Souffle Carotidien	Sténose carotidienne ipsilatérale >50%	0.90 (0.34-2.41)	1.00 (0.97-1.04)	0.90 (0.32-2.47)
	Au moins une plaque carotide ipsilatérale	1.14 (0.75-1.75)	1.00 (0.98-1.01)	1.10 (0.68-1.73)
	EIM supérieure à la médiane	0.74 (0.50-1.10)	1.01 (0.99-1.03)	0.69 (0.46-1.04)
Souffle Fémoral	EIM supérieure à la médiane	1.31 (0.90-1.92)	0.99 (0.98-1.00)	1.12 (0.73-1.68)

1 : ajusté sur le risque de Framingham à 10 ans ; EIM = épaisseur intima-média

Tableau II : Validité de l'examen clinique pour la détection d'athérosclérose infra-clinique des membres inférieurs

Signe clinique	Anomalie à identifier	Rapport de vraisemblance positif (95% CI)	Rapport de vraisemblance négatif (95% CI)	Odds Ratio Ajusté (95% CI) <sup>1</sup>
Souffle Fémoral	IPS < 0.9 ipsilatéral	2.90 (1.63-5.16)	0.93 (0.88-0.98)	2.96 (1.55-5.62)
	Au moins une plaque fémorale ipsilatérale	3.23 (2.22-4.71)	0.95 (0.92-0.97)	3.17 (2.09-4.79)
Pouls pédieux absent	IPS < 0.9 ipsilatéral	2.01 (1.17-3.45)	0.94 (0.88-1.00)	2.04 (1.11-3.75)
	Au moins une plaque fémorale ipsilatérale	1.49 (1.09-2.04)	0.97 (0.95-0.99)	1.31 (0.92-1.86)
Pouls tibial postérieur absent	IPS < 0.9 ipsilatéral	1.80 (1.08-3.01)	0.94 (0.88-1.01)	1.81 (1.00-3.26)
	Au moins une plaque fémorale ipsilatérale	1.47 (1.11-1.96)	0.97 (0.94-0.99)	1.19 (0.86-1.65)
Deux pouls absents	IPS < 0.9 ipsilatéral	3.57 (1.93-6.60)	0.93 (0.88-0.99)	3.71 (1.88-7.32)
	Au moins une plaque fémorale ipsilatérale	1.69 (1.10-2.60)	0.98 (0.97-1.00)	1.46 (0.90-2.35)

1 : ajusté sur le risque de Framingham à 10 ans ; IPS = indice de pression systolique

Tableau I : Caractéristiques de base des sujets inclus

	Examen vasculaire normal (n=2342)	Examen vasculaire anormal (n=394)	Total (n=2736)	p
<b>FACTEURS DE RISQUE - n(%)</b>				
Age	51.7 ± 10.7	56.2 ± 11.3	52.3 ± 10.9	<0.001
Hommes	1454 (62.1)	207 (52.5)	1661 (60.7)	<0.001
Tabagisme actif	554 (23.7)	95 (24.1)	649 (23.7)	0.84
Diabète	152 (6.5)	52 (13.2)	204 (7.5)	<0.001
Hypertension	1082 (46.2)	226 (58.0)	1308 (47.9)	<0.001
Hypercholestérolémie	1630 (69.6)	284 (72.1)	1914 (70.0)	0.32
HDL Bas	398 (17.0)	71 (18.0)	469 (17.2)	0.63
Antécédents familiaux	257 (11.0)	35 (8.9)	292 (10.7)	0.23
Sédentarité	1886 (80.5)	344 (87.3)	2230 (81.5)	0.001
Syndrome métabolique (NCEP)	414 (17.7)	96 (24.7)	510 (18.7)	0.001
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>				
PA Systolique	136.5 ± 17.2	141.2 ± 18.3	137.2 ± 14.4	<0.001
PA Diastolique	82.8 ± 8.9	83.1 ± 9.2	82.9 ± 9.0	0.64
Indice de Masse Corporelle	25.8 ± 4.3	26.7 ± 4.9	25.9 ± 4.4	<0.001
Tour de taille	89.2 ± 12.3	90.9 ± 13.3	89.5 ± 12.5	0.01
Souffle Carotidien	0 (0)	81 (20.6)	81 (3.0)	-
Souffle fémoral	0 (0)	86 (21.8)	86 (3.1)	-
PP ou PTB absent	0 (0)	270 (68.5)	270 (9.9)	-
PP et PTP absents (ipsilatéral)	0 (0)	84 (21.3)	84 (3.1)	-
<b>ECHO-DOPPLER</b>				
Indice de Pression systolique				0.005
< 0.9	89 (3.8)	28 (7.1)	117 (4.3)	
0.9-1.3	2000 (85.4)	316 (80.2)	2316 (84.7)	
> 1.3	253 (10.8)	50 (12.7)	303 (11.1)	
Sténose Carotide (>50%)	95 (4.1)	19 (4.8)	114 (4.2)	0.48
Plaque Carotide	530 (22.6)	118 (30.0)	648 (23.7)	0.002
Épaisseur Intima-Média	0.64 ± 0.14	0.66 ± 0.14	0.64 ± 0.14	<0.001
Plaque fémorale	568 (24.3)	137 (34.8)	705 (25.8)	<0.001
Au moins deux plaques	533 (22.8)	132 (33.5)	665 (24.3)	<0.001

PP = Pouls tibial pédieux / PTP = Pouls pédieux

## CONCLUSION

- L'examen clinique vasculaire apporte des informations sur la présence d'athérosclérose infraclinique chez des sujets sains sans symptôme cardiaque ni neurologique, et doit faire partie de tout examen physique de dépistage.

# CARACTERISTIQUES D'UNE COHORTE DE SUJETS AYANT BENEFICIE D'UN BILAN DE DEPISTAGE CARDIOVASCULAIRE

**Inserm**

M. Cournot<sup>1,2</sup>, H. Boccalon<sup>3</sup>, JP. Cambou<sup>3</sup>, N. Agrinier<sup>1</sup>, M. Elbaz<sup>2</sup>,  
J. Roncalli<sup>4</sup>, B. Chamontin<sup>5</sup>, H. Hanaire-BROUTIN<sup>6</sup>, J. Ferrières<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Epidémiologie et INSERM U558, <sup>2</sup> Cardiologie B, <sup>3</sup> Médecine vasculaire, <sup>4</sup> Cardiologie A, <sup>5</sup> Médecine interne et hypertension artérielle, <sup>6</sup> Diabétologie, CHU Toulouse, France

## INTRODUCTION

- L'examen Echo-doppler artériel (EDA) et l'Epreuve d'Effort (EE) sont largement utilisées comme tests diagnostiques pour l'évaluation des patients avec symptômes ou antécédents de maladie athéromateuse. En prévention primaire, ces examens pourraient diminuer l'incidence et la mortalité par maladies cardiovasculaires de plusieurs manières (Figure 1). Pourtant, leur utilité comme test de dépistage chez le sujet asymptomatique reste controversée.
- L'étude EVADEC (EVALuation de l'DEpistage de la Coronaropathie) est destinée à évaluer l'intérêt de différents examens complémentaires et de leur combinaison en prévention primaire de la maladie coronaire. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques des sujets inclus dans l'étude, ainsi que la prévalence des anomalies observées.

## METHODES

- 3500 sujets asymptomatiques en prévention primaire ont bénéficié d'un bilan de dépistage standardisé d'une journée dans le cadre du Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose du CHU Toulouse.
- L'analyse porte sur les 2082 premiers sujets de la cohorte.
- 53% étaient adressés par les médecins du pôle cardiovasculaire et métabolique du CHU, 27% étaient adressés par leur médecin traitant et 20% ont pris rendez-vous de leur propre initiative.
- Ces sujets ont été inclus dans une étude de cohorte prospective. Le bilan initial comprenait un questionnaire concernant l'état de santé du sujet, les conditions de vie et de travail, l'alimentation, les différents facteurs de risque cardiovasculaires, les traitements suivis et les opinions et comportement vis-à-vis de la prévention. Tous les sujets ont eu un examen clinique, un prélèvement sanguin, un entretien diététique, une épreuve d'effort et un écho-doppler des vaisseaux périphériques

Figure 1 : Les Quatre questions soulevées par les examens complémentaires dans le dépistage de la coronaropathie



## RESULTATS

- Les caractéristiques de la cohorte sont données dans le Tableau I. L'échantillon se distingue par une prévalence élevée de l'hypertension et des dyslipidémies.
- Les fréquences des anomalies cliniques et paracliniques rencontrées augmentaient avec le risque absolu pré-test (Tableau II). Un souffle carotidien avait une valeur prédictive positive (VPP) de 29% et une valeur prédictive négative (VPN) de 73% pour la détection d'une atteinte carotidienne (sténose >50% ou plaque). Un souffle fémoral avait une VPP de 60% et une VPN de 71 % pour la détection d'une atteinte périphérique (IPS <0.9 ou plaque fémorale).
- Les facteurs associés à la présence d'une atteinte carotidienne ou fémorale sont donnés dans le Tableau III.
- La connaissance des facteurs de risque majeurs a augmenté au fil des années, particulièrement concernant le diabète (Figure 2).

Tableau I : Caractéristiques de la cohorte (n=2082)

Age (années)	52.1 ± 10.5
Femmes (%)	816 (39.2)
Tabac (%)	
Actuel	496 (23.8)
Ancien	696 (33.4)
Jamais fumé	890 (42.8)
Hypertension artérielle	
Pression artérielle systolique	135 ± 17
Pression artérielle diastolique	81 ± 9
TA ≥ 140/90 ou traitement	1004 (48.2)
Dyslipidémies	
LDL Cholestérol (g/l)	1.66 ± 1.84
HDL Cholestérol (g/l)	0.54 ± 0.16
Triglycérides (g/l)	1.52 ± 1.38
LDL Cholestérol ≥ 1.60 g/l ou traitement	1444 (69.4)
HDL Cholestérol ≤ 0.40 g/l	342 (16.4)
Statines	477 (22.9)
Fibrates	189 (9.1)
Diabète	
Glycémie (g/l)	0.95 ± 0.21
Glycémie ≥ 1.26 g/l ou traitement	141 (6.8)
Antécédents familiaux de maladie coronaire	211 (10.1)
Surpoids	
Indice de masse corporelle (Kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 4.4
IMC ≥ 25	1146 (55.0)
IMC ≥ 30	324 (15.6)
Tour de taille ≥ 102/88 cm	498 (23.9)
Syndrome métabolique (NCEP)	358 (17.2)
Consommation d'alcool > 40 g/j	290 (14.0)
Activité physique (%)	
Aucune	561 (27.0)
Légère	1112 (53.4)
Au moins 20 min, 1 à 2 fois par semaine	313 (15.0)
Au moins 20 min, plus de 2 fois par sem.	96 (4.6)
Risque de Framingham à 10 ans	9.7 ± 7.1
Risque SCORE à 10 ans	2.1 ± 3.6

Tableau II : Prévalence des anomalies cliniques et paracliniques selon le risque « pré-test » (risque de Framingham)

	Risque absolu ≤ 5.6% n=691	Risque absolu 5.7-11.3% n=691	Risque absolu > 11.3% n=690	TOTAL N=2072	p
Abolition d'au moins un poids	39 (5.6)	56 (8.1)	86 (12.5)	181 (8.7)	<0.001
Présence d'au moins un souffle	43 (6.2)	42 (6.1)	55 (8.0)	140 (6.8)	0.29
Indice de Pression Systolique					<0.001
< 0.9	31 (4.5)	24 (3.5)	31 (4.5)	86 (4.2)	
0.9-1.3	604 (87.4)	583 (84.4)	543 (78.7)	1730 (83.5)	
> 1.3	56 (8.1)	84 (12.2)	116 (16.8)	256 (12.4)	
Atteinte carotidienne <sup>1</sup>	110 (15.9)	188 (27.2)	255 (37.0)	553 (27.0)	<0.001
Atteinte fémorale <sup>2</sup>	119 (17.2)	208 (31.1)	275 (39.9)	602 (29.1)	<0.001
Epaisseur Intima Média (mm)	0.57 ± 0.11	0.61 ± 0.13	0.67 ± 0.25	0.61 ± 0.18	<0.001
Diamètre de l'aorte abdominale (cm)	1.55 ± 0.22	1.70 ± 0.24	1.72 ± 0.24	1.65 ± 0.24	<0.001
Epreuve d'Effort positive	37 (5.4)	45 (6.5)	65 (9.4)	147 (7.1)	0.01

1 Sténose ≥ 50 % ou plaque carotidienne primitive ou interne  
 2 IPS < 0.9 ou plaque fémorale

Figure 2 : Evolution des problèmes de santé cités comme étant des facteurs de risque

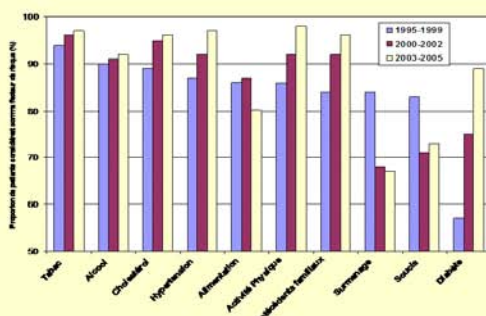


Tableau III : Facteurs indépendamment associés à une atteinte écho-doppler carotidienne ou fémorale (analyse multivariée)

	Atteinte Carotidienne N= 557	Atteinte des Membres Inférieurs N= 605
Age	1.05 (1.04-1.06)	1.07 (1.05-1.08)
Tabac		
Actuel (réf)	1	1
Sevré	0.74 (0.55-0.99)	0.56 (0.49-0.70)
Jamais fumé	0.63 (0.48-0.84)	0.52 (0.40-0.68)
HTA (PA ≥ 140/90 ou traitement)	1.61 (1.29-2.00)	1.38 (1.10-1.67)
LDL ≥ 1.60 g/l ou traitement	1.37 (1.08-1.72)	1.62 (1.28-2.03)
Glycémie (g/l)	1.08 (0.99-1.18)	-
Fibrinogène (mg/l)	1.001 (1.001-1.003)	-
Présence d'un souffle carotidien	-	-
Présence d'un souffle fémoral	2.08 (1.23-3.52)	3.37 (1.96-5.79)

## CONCLUSION

- La prévalence des anomalies paracliniques est élevée dans une population à risque intermédiaire en prévention primaire.
- Une évaluation de la valeur prédictive de ces examens complémentaires est en cours et sera indispensable pour une meilleure interprétation des résultats, débouchant sur la mise en place de mesures adaptées.

**CONGRES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MEDECINE VASCULAIRE  
BREST, JUIN 2007  
PRIX DE LA MEILLEURE COMMUNICATION ORALE**

**INTERET DE L'EXAMEN ECHODOPPLER ARTERIEL EN PREVENTION PRIMAIRE  
POUR LA PREDICTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE :  
RESULTATS DE L'ETUDE EVADEC-VASC**

J. MALLOIZEL(1), M. COURNOT(2), J. FERRIERES(2), J. CAMBOU(1), J. GUILLOUX(1), H. BOCCALON(1)

(1)Service de Médecine vasculaire de Rangueil, CHU Toulouse

(2) Service de Cardiologie de Rangueil, CHU Toulouse

**Background:**

La prédiction du risque repose sur des algorithmes prenant en compte différents facteurs de risque CV (Framingham, Score). Mais la prédiction du risque reste imparfaite, l'intérêt d'un bilan vasculaire par un examen écho doppler complet pourrait l'améliorer.

**But de l'étude:**

L'étude EVADEC-VASC (EVALuation du DEpistage de la Coronaropathie-VASCulaire) propose dans une population en prévention primaire de connaître la prévalence des différentes anomalies dépistées à l'écho doppler selon le niveau ou l'association de facteurs de risques d'une part, et d'évaluer d'autre part, la capacité des différentes anomalies de l'examen écho doppler à prédire la survenue d'événements cardio-vasculaires.

**Matériel et méthode:**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de sujets asymptomatiques avec suivi de morbidité. Les inclusions ont eu lieu du 01/01/96 au 31/12/2004. Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une première hospitalisation de jour au Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose (CDPA) du CHU de Rangueil à Toulouse, à l'exception des patients avec antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires. Un bilan clinique et para clinique a été réalisé le jour de l'inclusion (examens biologiques, ECG de repos, épreuve d'effort sur cyclo-ergomètre, Echo-doppler artériel avec mesure des indices de pression systolique (IPS), recherche de sténose de la carotide interne, mesure de l'épaisseur intima média (EIM), recherche de plaques fémorales et carotidiennes, mesure du diamètre de l'aorte sous rénale).

Le critère composite principal utilisé dans l'analyse de survie principale correspond aux Evénements Cardiovasculaires Majeurs (ECM : infarctus du myocarde, autres syndromes coronaires aigus, angors stables, morts subites et décès d'origine cardiaque).

**Résultats:**

2474 patients ont été inclus (Age moyen : 52 ans, Hommes :38%, HTA :48%, dyslipidémie :70%, diabétique: 6.8%). L'incidence des ECM est de 6.7 pour 1000 personnes-années de suivi avec un suivi moyen de 5.6 ans. L'EIM, un IPS<0.9, la présence de plaques carotidiennes et plus particulièrement les plaques fémorales sont des marqueurs indépendants et significatifs de la survenue d'évènements cardiovasculaires après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels. Les patients ayant au moins une anomalie à l'examen écho-doppler ont près de 3 fois plus de chance d'avoir un événement cardiovasculaire majeur, fatal ou non, que ceux n'ayant aucune anomalie après ajustement sur le score de Framingham (RR=2.8; IC95% [1,8-4.4],p<0,001).

**Conclusion:**

Les résultats de l'étude EVADEC-VASC renforcent l'intérêt de l'utilisation de l'écho-doppler artériel pour évaluer leur risque individuel cardiovasculaire global. Ses résultats suggèrent la création d'un modèle de risque plus performant obtenu à partir de la combinaison de paramètres mesurés à l'écho-doppler et des facteurs de risques CV.

**MALADIE CORONAIRE.** Affiner le dépistage.

## Épreuve d'effort chez le sujet asymptomatique

L'évaluation des facteurs de risque majeurs peut être utilisée pour choisir les sujets chez qui le dépistage pourrait être complété par une épreuve d'effort (EE), dans le but de déterminer la capacité de l'EE à améliorer l'évaluation du risque de premier événement coronaire.



Maxime Cournot  
et coll.  
CHU, Toulouse

Nous avons inclus dans une étude de cohorte prospective **1 250 sujets asymptomatiques** consécutifs, adressés pour dépistage cardiovasculaire, excluant ceux ayant une contre-indication à l'EE, des symptômes suspects ou des antécédents cardiovasculaires. Les sujets ont rempli un questionnaire type MONICA. Tous ont eu un examen clinique, un ECG de repos, un prélèvement biologique, une exploration écho-doppler artérielle et une EE. L'événement principal coronaire (EC) comprenait la survenue de décès cardiaque, mort subite, IDM non fatal, angor stable et angor instable. Le suivi moyen a été de 6 ans ; 138 sujets (11 %) ont été perdus de vue. L'analyse de survie a donc porté sur 1 051 sujets.

Les sujets étaient âgés de 18 à 79 ans. Plus de un tiers étaient des femmes. Parmi les 1 051 sujets, 89 (8,5 %) ont eu une EE positive. Pendant le suivi, 18 décès sont survenus, dont 6 décès cardiaques ; 13 sujets

(2,1/1 000 personnes/années) ont eu un angor stable ou instable. Un IDM non fatal est survenu chez 15 patients (2,4/1 000 personnes/années). Au total, l'incidence des EC a été de 5,5/1 000 personnes/années. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète, la consommation de tabac, la PA systolique et le LDL-cholestérol, le risque relatif multivarié d'EC était de 2,27 (IC 95 % : 0,87-5,59) pour les patients ayant une EE positive. Sur les 34 EC, seulement 4 se sont produits dans

le groupe à bas risque pré-test, défini par un risque de Framingham à 10 ans < 10,4 %. Une EE positive n'avait donc pas d'influence significative sur le pronostic des sujets à bas risque. Une information pronostique supplémentaire était retrouvée en analyse multivariée uniquement chez les sujets à haut risque pré-test (figure).

Nos résultats sont en faveur d'une association entre une EE positive et le pronostic chez les hommes et les femmes à haut risque dans un pays à basse incidence de cardiopathie ischémique, et suggèrent que la **stratification du risque** devrait toujours commencer par une **évaluation systématique des facteurs de risque** cardiovasculaires. L'EE peut être un outil utile pour améliorer la prédiction du risque et fournit une information supplémentaire significative chez les sujets avec un risque de Framingham à 10 ans > 10 %. Les sujets à haut risque qui ont une EE positive ont un risque coronaire équivalent à la prévention secondaire. ■

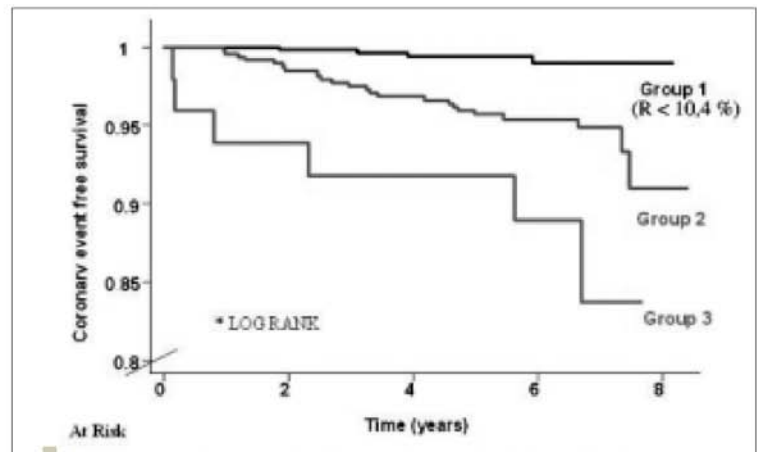


FIGURE : Courbes de survie sans événement coronaire selon risque à 10 ans (groupe 1 < 10,4 % ; groupes 2 et 3 > 10,4 %) et selon l'ischémie d'effort (groupes 1 et 2 : négative ; 3 : positive).

→ *En pratique* : Identifier un groupe à risque accru.



# Comment explorer le risque cardiovasculaire du sujet sain



**Dr Maxime Cournot**

Unité de Prévention de l'Athérosclérose et INSERM U558, Service de cardiologie B, CHU Rangueil, Toulouse.

A l'heure actuelle, l'évaluation du risque cardiovasculaire du sujet asymptomatique repose entièrement sur le dépistage des facteurs de risque majeurs. Or cette estimation est imparfaite. La recherche d'une athérosclérose infraclinique ou d'anomalies fonctionnelles artérielles, à l'aide d'explorations complémentaires non invasives, doit permettre d'isoler des patients à haut risque cardiovasculaire non détectés par les facteurs de risque seuls. En l'absence de recommandation sur ce sujet, quels examens peut-on proposer en prévention primaire, chez quels sujets, et comment en interpréter les résultats ?

## L'imagerie artérielle à la recherche d'une athérosclérose infra-clinique

### L'écho-Doppler artériel pour évaluer l'EIM et les plaques

L'examen écho-Doppler artériel permet de suspecter la présence d'une athérosclérose infraclinique dans les sites étudiés, et aussi par extrapolation dans des territoires moins accessibles comme les artères coronaires ou cérébrales [1]. Il s'agit d'un examen non invasif et peu coûteux. Même s'il existe une relation continue entre l'épaisseur intima-media (EIM) et le risque cardiovasculaire, une EIM > 1,3 mm doit être considérée comme anormale, exposant à un risque accru d'événements coronaires et d'AVC [2]. La valeur de ce marqueur est limitée notamment par le niveau d'exigences élevé qu'il nécessite en termes de précision et de reproductibilité. La présence de plaques carotides non sténosantes apporte une information supplémentaire sur risque d'AVC, notamment lorsque la plaque est hypoéchogène ou anéchogène. En revanche, on a peu de preuves sur la relation entre les plaques fémorales et le risque, après prise en compte des facteurs de risque traditionnels. Ceci provient en partie du fait que les plaques sont

souvent évaluées sur le mode qualitatif. Les progrès de l'imagerie en mode B, du Doppler couleur et particulièrement du Doppler puissance, devraient améliorer la valeur prédictive de ces anomalies.

### Le scanner pour quantifier les calcifications coronaires

Un reflet global de l'athérosclérose coronaire peut être obtenu par la quantification des calcifications coronaires. Cette mesure reproductible s'effectue avec un scanner hélicoïdal multicoupe; c'est un examen largement utilisé aux Etats-Unis. Un score de calcification (score d'Agastson) est établi pour chaque coronaire, dont la somme permet d'obtenir un score global. Un score d'Agastson de 0 à une valeur prédictive négative de 100 % pour éliminer une sténose coronaire significative [3]. Un score calcique élevé est associé à une probabilité élevée de maladie coronaire, mais sa spécificité pour détecter une sténose de plus de 50 % n'est que d'environ 50 %. Par conséquent, la présence d'une forte charge en calcium ne devrait pas influencer la décision de réaliser une coronarographie, sous peine de faire beaucoup d'exams inutiles. Toutefois, un score élevé constituerait un argument en faveur de la prescription d'une statine et pour motiver le patient à modifier son mode de vie [4].

### La recherche de sténose par scanner multi-barrettes ou par IRM coronaire

Le scanner à 16, 32 et 64 barrettes et l'IRM coronaire ont été peu étudiés chez le patient asymptomatique et leur niveau d'évaluation est insuffisant pour pouvoir recommander leur utilisation en routine chez le sujet sain. Actuellement en cours d'évaluation, l'examen de la plaque en IRM 3 dimensions ou en tomographie par émission de positons pourrait s'avérer plus utile pour améliorer la stratification du risque.

### Des examens fonctionnels pour traquer l'ischémie silencieuse

#### L'épreuve d'effort pour évaluer le pronostic

On ne connaît pas encore la sensibilité ni la spécificité de l'épreuve d'effort (EE) pour détecter une sténose coronaire significative, car dans ce contexte il est impossible de confronter les résultats de l'EE à ceux des coronarographies systématiques. L'EE de « dépistage » doit donc avant tout être utilisée à visée pronostique. Nous savons que la présence d'un sous-décalage ischémique du segment ST, ou de nombreuses extrasystoles ventriculaires

## BIBLIOGRAPHIE

1. O'Leary DH, et al. *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* N Engl J Med 1999; 340 (1): 14-22.
2. Urbina EM, et al. *Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study).* Am J Cardiol 2002; 90 (9): 953-8.
3. Budoff MJ, et al. *Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography.* Circulation 2002; 105 (15): 1791-6.

## REVUES GÉNÉRALES

## ► Insuffisance coronaire



M. COURNOT  
Centre Hospitalier du Val d'Ariège,  
Foix et INSERM U558, TOULOUSE.

## Valeur pronostique de la capacité à l'effort

**Différents paramètres permettant d'évaluer la capacité à l'effort ont prouvé leur intérêt pronostique chez le sujet asymptomatique.**

**Au-delà de l'évaluation du niveau global d'exercice physique, utile mais délicat en pratique clinique, la majorité des informations proviennent de l'épreuve d'effort.**

**La capacité fonctionnelle peut être évaluée par la symptomatologie fonctionnelle au cours de l'examen, la durée de l'exercice lors d'un protocole standardisé ou l'intensité de l'activité mesurée en METs au cours d'une épreuve sur tapis roulant.**

**La fonction chronotrope et la balance sympathique/parasympathique peuvent être évaluées simplement par la capacité à atteindre 85 % de la FMT, l'augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort et la récupération (qui doit être supérieure à 12 bpm en 1 minute ou 42 bpm en 2 minutes).**

**Ces critères apportent des informations supplémentaires sur le risque d'événement ou de décès coronaire par rapport à une évaluation basée sur les facteurs de risque classiques et les modifications du segment ST à l'effort chez l'homme et chez la femme.**

**Si la capacité à l'effort doit être évaluée lors de toute épreuve d'effort, les implications thérapeutiques chez le sujet sain ne sont pas encore déterminées.**

Deux approches sont utilisées dans la prévention primaire de la maladie coronaire. La première repose sur le dépistage et le traitement des facteurs de risque modifiables. Cette approche peut également comprendre l'évaluation explicite du risque absolu du patient par des équations de risque issues des études de cohorte (Framingham, SCORE). La seconde stratégie implique la réalisation d'explorations complémentaires qui, au-delà de l'évaluation des facteurs de risque majeurs, pourraient fournir une information supplémentaire sur le risque. Parmi celles-ci, l'évaluation de la capacité à l'effort apporte des renseignements pronostiques précieux et a fait l'objet de nombreux travaux au cours des vingt dernières années.

### II ÉVALUATION DE LA CAPACITÉ À L'EFFORT PAR L'INTERROGATOIRE

La capacité à l'effort constitue un reflet du niveau global d'activité physique de l'individu. Depuis la publication de Morris *et al.* sur les conducteurs de bus dans le *Lancet* en 1953, l'effet bénéfique de l'activité physique dans la prévention de la maladie cardiovasculaire a été bien documentée. De nombreuses études ont rapporté un effet protecteur de l'activité physique sur le risque de mortalité toutes causes, de maladie cardiovasculaire et de diabète en population générale. Une activité physique modérée ou intense correspond respectivement à une augmentation d'espérance de vie à 50 ans de 1,1 an et 3,2 ans [1]. L'effet bénéfique est observé pour des niveaux modérés d'activité physique de loisir, indiquant qu'il n'est pas nécessaire de pratiquer une activité sportive intense pour avoir un bénéfice cardiovasculaire [2].

Dans ces études, le niveau d'activité physique était évalué par l'interrogatoire d'une façon précise avec une reconstitution quantitative de la dépense énergétique. Ces méthodes de recherche sont difficilement applicables à une consultation médicale et il n'existe pas d'évaluation simple du niveau d'activité physique validée à des fins pronostiques.

## REVUES GÉNÉRALES

## ► Dépistage



M. COURNOT  
Unité de Cardiologie Préventive,  
Centre Hospitalier du Val d'Ariège, FOIX.

## Que répondre aux demandes d'épreuves d'effort "systématiques" des fédérations sportives ?

Le nombre croissant de demandes de certificats de non contre-indication à la pratique sportive comprenant une épreuve d'effort est en partie expliqué par l'incidence plus élevée des pathologies cardiovasculaires lors de l'exercice physique et par la médiatisation de plusieurs cas de mort subite chez des sportifs de haut niveau. En réalité, la réalisation d'épreuve d'effort dans le cadre de la pratique sportive regroupe plusieurs cas de figure pour lesquels l'utilité de l'épreuve d'effort a été plus ou moins bien établie :

- Le sujet est un athlète de haut niveau, inscrit sur une liste régionale ou nationale. Dans ce cas, une épreuve d'effort bio-énergétique à visée médico-sportive est plus adaptée et sera réalisée par un cardiologue ou un médecin du sport [1].
- Le sujet est symptomatique au repos ou à l'effort (précordialgie, arythmie ou syncope d'effort) et l'intérêt de l'épreuve d'effort cardiologique dans ce contexte, précédée ou non d'une échocardiographie selon le symptôme, est bien évalué et peu discuté.
- Le sujet est asymptomatique et n'a aucun antécédent de pathologie cardiovasculaire. C'est cette demande d'épreuve d'effort "systématique" de dépistage qui est la plus discutée. Dans ce contexte, cet examen peut être utilisé dans les deux buts abordés ci-après, avec un niveau de preuve bien différent.

### ■ L'ÉPREUVE D'EFFORT POUR DÉPISTER UNE PATHOLOGIE CARDIAQUE INFRA-CLINIQUE ?

Parmi les principales causes de mort subite pendant l'exercice, il s'agit principalement de dépister une maladie coronaire silencieuse. En effet, le dépistage de la myocardiopathie hypertrophique et de la dysplasie du ventricule droit, causes

plus fréquentes chez les sujets de moins de 40 ans, est le plus souvent échographique bien que ces pathologies donnent fréquemment des anomalies de l'épreuve d'effort.

Contrairement aux idées reçues, la sensibilité et la spécificité de cet examen pour détecter une sténose coronaire significative chez le sujet sain asymptomatique sont inconnues, en raison de l'impossibilité de confronter les résultats de l'EE à des coronarographies systématiques dans ce contexte et d'autres difficultés méthodologiques [2]. Lorsqu'on parle de valeur prédictive positive (VPP) de l'EE (évaluée selon les études entre 25 % et 72 %), il s'agit d'une valeur prédictive d'événement et non pas d'une valeur prédictive de présence de lésion significative. Par ailleurs, nous savons que beaucoup d'événements coronaires aigus surviennent sur des plaques minimes et qui seraient jugées non serrées à la coronarographie.

D'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve rigoureuse que le traitement transluminal de lésions silencieuses améliore le pronostic du patient strictement asymptomatique en termes de mortalité et d'incidence des événements cardiovasculaires majeurs. L'épreuve d'effort n'est donc pas validée pour le dépistage de la coronaropathie infraclinique chez le sportif sain.

### ■ L'ÉPREUVE D'EFFORT POUR ÉVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

L'utilisation de l'épreuve d'effort de "dépistage" doit donc avant tout être pronostique. Nous savons que le sous-décalage ischémique du segment ST ou la présence d'extrasystoles ventriculaires nombreuses à l'effort ou en récupération sont associés à un risque accru d'événement coronaire (avec un risque relatif variant entre 2 et 5 après ajustement sur les facteurs de risque). Cela est particulièrement vrai chez les sujets âgés de plus de 45 ans avec des facteurs de risque.

## Références

---

1. Programme National de réduction des risque cardiovasculaires 2002-2005. Paris: République Française, Ministère de l'emploi et de la solidarité, 2002: 35.
2. Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**(5):327-9.
3. 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) final report. *Circulation* 2002;**106**(25):3143-421.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14** Suppl 2:S1-113.
5. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;**24**(21):1903-11.
6. Greenland P, Smith Jr SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;**104**(15):1863-7.
7. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;**81**(24):1879-86.
8. Feinstein AR. Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness. *Ann Intern Med* 1968;**69**(4):807-20.
9. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology, A basic science for clinical medicine. 2nd Ed. ed. Londres, 1991.
10. Sackett DL. Clinical epidemiology. what, who, and whither. *J Clin Epidemiol* 2002;**55**(12):1161-6.
11. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;**32**(3):173-206.
12. Ferrières J. Epidémiologie de l'athérombose. In: Eurotext JL, ed. Athérombose. Paris, 2001: 55-73.
13. Hutchison GB. Evaluation of preventive services. *J. Chron. Dis.* 1960;**11**:497.
14. Feinleib M, Zelen M. Some pitfalls in the evaluation of screening programs. *Arch Environ Health* 1969;**19**(3):412-5.
15. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1980;**2**(8191):379-85.

16. Sackett DL, Macdonald L, Haynes RB, Taylor DW. Labeling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1983;**309**(20):1253.
17. Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES. Longterm follow-up of absenteeism among working men following the detection and treatment of their hypertension. *Clin Invest Med* 1981;**4**(3-4):173-7.
18. Wang TJ. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? *Eur Heart J* 2008;**29**(4):441-4.
19. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;**118**(3):201-10.
20. Horton NJ, Switzer SS. Statistical methods in the journal. *N Engl J Med* 2005;**353**(18):1977-9.
21. Sauve JS, Laupacis A, Ostbye T, Feagan B, Sackett DL. The rational clinical examination. Does this patient have a clinically important carotid bruit? *Jama* 1993;**270**(23):2843-5.
22. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 2000;**284**(1):79-84.
23. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;**130**(6):515-24.
24. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997;**16**(9):965-80.
25. Harrell FE, Jr. Regression modeling strategies. New York: Springer, 2001.
26. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;**159**(9):882-90.
27. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;**355**(25):2615-7.
28. Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, et al. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003;**299**(5613):1753-5.
29. Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**(9):661-8.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;**342**(12):836-43.
31. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;**286**(17):2136-42.
32. Baker SG. Identifying combinations of cancer markers for further study as triggers of early intervention. *Biometrics* 2000;**56**(4):1082-7.
33. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**(25):1999-2009.

34. Boyko EJ, Alderman BW. The use of risk factors in medical diagnosis: opportunities and cautions. *J Clin Epidemiol* 1990;**43**(9):851-8.
35. Lachenbruch PA. The odds ratio. *Control Clin Trials* 1997;**18**(4):381-2.
36. Baker SG. The central role of receiver operating characteristic (ROC) curves in evaluating tests for the early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**(7):511-5.
37. Boyko EJ. Ruling out or ruling in disease with the most sensitive or specific diagnostic test: short cut or wrong turn? *Med Decis Making* 1994;**14**(2):175-9.
38. Leisenring W, Pepe MS. Regression modelling of diagnostic likelihood ratios for the evaluation of medical diagnostic tests. *Biometrics* 1998;**54**(2):444-52.
39. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford: Oxford University Press, 2003.
40. Etzioni R, Pepe M, Longton G, Hu C, Goodman G. Incorporating the time dimension in receiver operating characteristic curves: a case study of prostate cancer. *Med Decis Making* 1999;**19**(3):242-51.
41. Molodianovitch K, Faraggi D, Reiser B. Comparing the areas under two correlated ROC curves: parametric and non-parametric approaches. *Biom J* 2006;**48**(5):745-57.
42. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;**44**(3):837-45.
43. Kattan MW. Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**(9):634-5.
44. McIntosh MW, Pepe MS. Combining several screening tests: optimality of the risk score. *Biometrics* 2002;**58**(3):657-64.
45. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;**115**(7):928-35.
46. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;**352**(13):1293-304.
47. Gail MH, Pfeiffer RM. On criteria for evaluating models of absolute risk. *Biostatistics* 2005;**6**(2):227-39.
48. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard university press, 1980.
49. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis* 1967;**20**(7):511-24.
50. Cox DR. Regression models and life tables. *J Statist Soc Ser B* 1972;**34**:187-220.
51. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;**83**(1):356-62.
52. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;**83**(1):356-62.

53. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;**139**(2 Pt 1):272-81.
54. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994;**25**(1):40-3.
55. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**(3):312-8.
56. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;**96**(1):44-9.
57. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;**97**(18):1837-47.
58. Hiatt WR, Marshall JA, Baxter J, et al. Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J Clin Epidemiol* 1990;**43**(6):597-606.
59. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;**342**(1):1-8.
60. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;**81**(1):40-6.
61. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;**88**(3):222-8.
62. Laurier D, Nguyen PC, 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**(12):1353-64.
63. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;**77**(14):1179-84.
64. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**(3):310-5.
65. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**(11):987-1003.
66. O'Malley PG, Rupard EJ, Jones DL, Feuerstein I, Brazaitis M, Taylor AJ. Does the diagnosis of coronary calcification with electron beam computed tomography motivate behavioral change in smokers? *Mil Med* 2002;**167**(3):211-4.
67. Schouten LJ, Straatman H, Kiemeny LA, Verbeek AL. Cancer incidence: life table risk versus cumulative risk. *J Epidemiol Community Health* 1994;**48**(6):596-600.
68. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. In: santé) AAndaedée, ed. Service Évaluation en Santé Publique. Paris: Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), 2004.

69. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**(10):1434-503.
70. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. 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**(17):1601-10.
71. Dréau H, Colombet I, Degoulet P, Chatellier G. Identification of patients at high cardiovascular risk: a critical appraisal of applicability of statistical risk prediction models. *Meth Inform Med* 2001;**40**:6-11.
72. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;**55**(1):16-24.
73. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? *Am J Cardiol* 1996;**78**(11):1220-3.
74. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Pilot study examining the motivational effects of maximal exercise testing to modify risk factors and health habits. *Cardiology* 1980;**66**(2):111-9.
75. Hammond HK, Froelicher VF. Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**27**(4):271-96.
76. Erikssen J, Enge I, Forfang K, Storstein O. False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 1976;**54**(3):371-6.
77. Hopkirk JA, Uhl GS, Hickman JR, Jr., Fischer J, Medina A. Discriminant value of clinical and exercise variables in detecting significant coronary artery disease in asymptomatic men. *J Am Coll Cardiol* 1984;**3**(4):887-94.
78. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias. *Am J Cardiol* 1980;**46**(5):807-12.
79. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;**128**(12 Pt 1):965-74.
80. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;**349**(4):335-42.
81. Davies B, Ashton WD, Rowlands DJ, et al. Association of conventional and exertional coronary heart disease risk factors in 5,000 apparently healthy men. *Clin Cardiol* 1996;**19**(4):303-8.
82. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;**80**(1):87-98.
83. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;**106**(14):1883-92.



84. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**(3):565-73.
85. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation* 1986;**74**(2):252-61.
86. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**(1):1-10.
87. Giagnoni E, Secchi MB, Wu SC, et al. Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N Engl J Med* 1983;**309**(18):1085-9.
88. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression. Improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991;**83**(3):866-74.
89. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990;**81**(2):428-36.
90. Rywik TM, O'Connor FC, Gittings NS, Wright JG, Khan AA, Fleg JL. Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation* 2002;**106**(22):2787-92.
91. Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;**165**(20):2355-60.
92. Wagner A, Simon C, Evans A, et al. Physical activity and coronary event incidence in Northern Ireland and France: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2002;**105**(19):2247-52.
93. Bodegard J, Erikssen G, Bjornholt JV, Gjesdal K, Liestol K, Erikssen J. Reasons for terminating an exercise test provide independent prognostic information: 2014 apparently healthy men followed for 26 years. *Eur Heart J* 2005;**26**(14):1394-401.
94. Morris CK, Myers J, Froelicher VF, Kawaguchi T, Ueshima K, Hideg A. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**(1):175-82.
95. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;**93**(8):1520-6.
96. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;**341**(18):1351-7.
97. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;**352**(19):1951-8.
98. Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle DS, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J* 2004;**25**(11):978-86.

99. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *Jama* 2004;**292**(12):1462-8.
100. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005;**112**(11):1566-72.
101. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *Jama* 2003;**290**(12):1600-7.
102. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;**353**(5):468-75.
103. 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**(6):1414-21.
104. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001;**156**(2):379-87.
105. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;**33**(12):2916-22.
106. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation* 2002;**105**(24):2872-7.
107. De Bray J, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovascular Diseases* 1995;**5**:414-26.
108. Sillese H. Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. European Carotid Plaque Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;**10**(1):23-30.
109. Burns PN. Overview of echo-enhanced vascular ultrasound imaging for clinical diagnosis in neurosonology. *J Neuroimaging* 1997;**7 Suppl 1**:S2-14.
110. Salonen J, Salonen R. Arterial wall thickness, carotid atherosclerosis and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular stroke. In: Group Pp, ed. *IMT and atherosclerosis : Predicting the risk.*Touboul JP, Crouse JR III. New York, 1997: 97-104.
111. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;**113**(11):e463-654.

112. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation* 2001;**103**(17):2171-5.
113. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;**14**(6):439-45.
114. AbuRahma AF, Wulu JT, Jr., Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 2002;**33**(7):1772-5.
115. Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996;**6**(2):147-53.
116. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2000;**31**(3):615-21.
117. Matalanis G, Lusby RJ. Is there still a place for carotid endarterectomy? *Clin Exp Neurol* 1988;**25**:17-26.
118. Leahy AL, McCollum PT, Feeley TM, et al. Duplex ultrasonography and selection of patients for carotid endarterectomy: plaque morphology or luminal narrowing? *J Vasc Surg* 1988;**8**(5):558-62.
119. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988;**104**(4):652-60.
120. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 1989;**9**(4):548-57.
121. Holdsworth RJ, McCollum PT, Bryce JS, Harrison DK. Symptoms, stenosis and carotid plaque morphology. Is plaque morphology relevant? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;**9**(1):80-5.
122. Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, Rubba P, Bryan FA, Bond MG. Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 1995;**26**(4):614-9.
123. Cave EM, Pugh ND, Wilson RJ, Sissons GR, Woodcock JP. Carotid artery duplex scanning: does plaque echogenicity correlate with patient symptoms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;**10**(1):77-81.
124. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1998;**208**(3):649-54.
125. Petersen C, Pecanha P, Venneri L, Pasanisi E. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;**4**:4:16.
126. Cui R, Kitamura A, Yamagishi K, et al. Ankle-arm blood pressure index as a correlate of preclinical carotid atherosclerosis in elderly Japanese men. *Atherosclerosis* 2006;**184**(2):420-4.

127. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**(5):1245-9.
128. Iwamoto T, Jingzi J, Sugiyama T, Umahara T, Takasaki M. Prognosis of the elderly with asymptomatic atherosclerotic plaques of the carotid arteries. *Intern Med*. 2002;**41**(7):526-31.
129. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(7):1177-84.
130. Charvat J, Michalova K, Chlumsky J, Horackova M, Valenta Z, Zdarska D. The significance of carotid artery plaques in the detection of coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Int Med Res* 2006;**34**(1):13-20.
131. Nossen J, Vierzigmann T, Weiss W, Lang E. [Calcified plaque of the extracranial carotid arteries in comparison with traditional risk factors as a predictor for relevant coronary artery stenoses]. *Herz* 2001;**26**(7):454-60.
132. Nossen JM, Vierzigmann T, Lang E. [Calcified plaques of extracranial carotid arteries and left ventricular geometry as predictors of coronary artery disease]. *Med Klin (Munich)* 2003;**98**(2):72-8.
133. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;**104**(1):68-73.
134. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke* 2001;**32**(12):2782-6.
135. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992;**86**(6 Suppl):III30-42.
136. Urbani MP, Picano E, Parenti G, et al. In vivo radiofrequency-based ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic plaque. *Stroke* 1993;**24**(10):1507-12.
137. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**(2):486-92.
138. Picano E, Landini L, Distanto A, Sarnelli R, Benassi A, L'Abbate A. Different degrees of atherosclerosis detected by backscattered ultrasound: an in vitro study on fixed human aortic walls. *J Clin Ultrasound* 1983;**11**(7):375-9.
139. Picano E, Landini L, Distanto A, Benassi A, Sarnelli R, L'Abbate A. Fibrosis, lipids, and calcium in human atherosclerotic plaque. In vitro differentiation from normal aortic walls by ultrasonic attenuation. *Circ Res* 1985;**56**(4):556-62.
140. Picano E, Landini L, Lattanzi F, Salvadori M, Benassi A, L'Abbate A. Time domain echo pattern evaluations from normal and atherosclerotic arterial walls: a study in vitro. *Circulation* 1988;**77**(3):654-9.
141. Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis DA, Kostakis AG. The impact of the carotid plaque type on restenosis and future cardiovascular events: a 12-year prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;**24**(3):239-44.
142. Breuer HW. [Characteristics of atherosclerotic plaque in diabetics]. *Herz* 2002;**27**(2):189-92.

143. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;**291**(9):1071-80.
144. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;**110**(3):265-70.
145. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;**110**(9):1061-8.
146. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama* 2006;**295**(13):1556-65.
147. Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss Med Wkly* 2005;**135**(43-44):635-43.
148. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;**23**(12):1705-11.
149. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 1991;**78**(7):861-3.
150. Pujia A, Rubba P, Spencer MP. Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population. *Stroke* 1992;**23**(6):818-22.
151. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;**337**(8):516-22.
152. Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, O'Fallon WM. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 1990;**21**(7):984-8.
153. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;**325**(7):445-53.
154. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**(6):410-8.
155. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Bmj* 1989;**298**(6676):789-94.
156. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *Jama* 1995;**274**(2):155-60.
157. Wannamethee SG. Risk factors for stroke: overview. *J Cardiovasc Risk* 1999;**6**(4):199-202.
158. Angio-RM, angio-scanner et échographie-Doppler dans l'exploration préopératoire des sténoses proximales de la carotide interne cervicale. In: ANAES, ed. Service évaluation des technologies. Paris, 2001.

159. Hankey GJ, Warlow CP. Symptomatic carotid ischaemic events: safest and most cost effective way of selecting patients for angiography, before carotid endarterectomy. *Bmj* 1990;**300**(6738):1485-91.
160. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Bmj* 1989;**298**(6666):75-80.
161. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;**331**(22):1474-9.
162. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;**351**(9113):1379-87.
163. Group NASCETC. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;**339**:1415-1425.
164. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;**337**(8752):1235-43.
165. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995;**273**(18):1421-8.
166. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;**8**(6):703-10.
167. Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Ann Intern Med* 1994;**120**(8):633-7.
168. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;**26**(2):115-29.
169. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;**342**(23):1693-700.
170. Eliasziw M. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* . 1994; **25**:304-08.
171. Albrecht T, Urbank A, Mahler M, et al. Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience. *Radiology* 1998;**207**(2):339-47.
172. Corsari B, Partziguian T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 2000;**101**(5):327-31.
173. Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, Wallesch CW. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;**72**(3):338-42.
174. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;**30**(5):1002-7.

175. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;**22**(12):1485-90.
176. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology* 1997;**48**(4):896-903.
177. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990;**82**(4):1230-42.
178. Joakimsen O, Bonna KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E. Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromso Study. *Stroke* 2000;**31**(8):1871-6.
179. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Ten year cerebrovascular morbidity and mortality in 68 year old men with asymptomatic carotid stenosis. *Bmj* 1995;**310**(6990):1294-8.
180. Tanimoto S, Ikari Y, Tanabe K, et al. Prevalence of carotid artery stenosis in patients with coronary artery disease in Japanese population. *Stroke* 2005;**36**(10):2094-8.
181. Mitu F, Mitu M, Turiceanu M, Tudorie C, Pandele GI. [Carotid atherosclerotic alterations revealed at ultrasonographic examination in patients with coronary heart disease]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005;**109**(2):236-41.
182. Lernfelt B, Forsberg M, Blomstrand C, Mellstrom D, Volkmann R. Cerebral atherosclerosis as predictor of stroke and mortality in representative elderly population. *Stroke* 2002;**33**(1):224-9.
183. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;**59**(7):1162-6.
184. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**(3):618-20.
185. De Bakey M, Crawford E, Cooley D, et al. Cerebral arterial insufficiency : one to 11 year results following arterial reconstructive operation. *Ann Surg* 1965(161):921-45.
186. Di Pasquale G, Andreoli A, Pinelli G, et al. Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: a prospective study of 83 patients. *Stroke* 1986;**17**(6):1098-101.
187. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988;**8**(6):788-92.
188. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;**146**(6):483-94.
189. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;**109**(6):733-9.
190. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR, 3rd. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**(6):1786-94.

191. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;**28**(6):1189-94.
192. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;**87**(3 Suppl):II56-65.
193. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;**90**(11):1286-90.
194. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;**128**(4):262-9.
195. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: a comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke* 1998;**29**(2):439-46.
196. del Sol AI, Moons KGM, Hollander M, et al. Is Carotid Intima-Media Thickness Useful in Cardiovascular Disease Risk Assessment? : The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;**32**(7):1532-1538.
197. Mulcahy D, Husain S, Zalos G, et al. Ischemia during ambulatory monitoring as a prognostic indicator in patients with stable coronary artery disease. *Jama* 1997;**277**(4):318-24.
198. Livschitz S, Sharabi Y, Yushin J, et al. Limited clinical value of exercise stress test for the screening of coronary artery disease in young, asymptomatic adult men. *Am J Cardiol* 2000;**86**(4):462-4.
199. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol* 2000;**86**(1):53-8.
200. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;**349**(5):465-73.
201. Ferrieres J, Denat M, Delay M, et al. [Systematic cardiovascular evaluation and hypercholesterolemia. Results in 200 asymptomatic patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993;**42**(3):133-7.
202. Fourcade J, Ferrieres J, Taraszkievicz D, et al. [Role of HDL cholesterol in the prediction of exercise stress test abnormalities in asymptomatic high-risk patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;**94**(11):1141-6.
203. Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004;**25**(13):1153-62.
204. [Guidelines of the French Society of Cardiology for exercise testing of adults in cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;**90**(1):77-91.
205. Echographie Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Juin 2002. Service évaluation des technologies. France: ANAES agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2002.



206. Hunink MG, Polak JF, Barlan MM, O'Leary DH. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**160**(3):619-25.
207. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;**229**(2):340-6.
208. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;**30**(5):1057-62.
209. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;**108**(1):150-8.
210. Machin DC, MJ. Statistical tables for the design of clinical trials. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987.
211. Moskowitz CS, Pepe MS. Quantifying and comparing the predictive accuracy of continuous prognostic factors for binary outcomes. *Biostatistics* 2004;**5**(1):113-27.
212. Rothman K. Modern Epidemiology, 2nd edn.: Rippincott-Raven Publishers, 1998.
213. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;**346**(11):793-801.
214. Palatini P. Exercise testing in asymptomatic subjects : from diagnostic test to prognostic tool ? *Eur Heart J* 2008;**29**:1803-6.
215. Froelicher VF, Jr., Thomas MM, Pillow C, Lancaster MC. Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974;**34**(7):770-6.
216. Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P. Five-year follow-up of maximal treadmill stress test in asymptomatic men and women. *Circulation* 1980;**62**(3):522-7.
217. McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, Jordan JJ. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984;**70**(4):547-51.
218. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**(1):72-9.
219. Kurl S, Laukkanen JA, Tuomainen TP, et al. Association of exercise-induced, silent ST-segment depression with the risk of stroke and cardiovascular diseases in men. *Stroke* 2003;**34**(7):1760-5.
220. Marwick TH, Case C, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J* 2003;**24**(13):1223-30.
221. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;**340**(1):14-22.

222. Marcon G, Barbato O, Scevola M, Bettin MG, Zolli M. Unnecessary arterial Doppler examination of the legs. Clinical decision rules may help? *Qual Assur Health Care* 1991;**3**(2):115-22.
223. Ferrieres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol* 1995;**75**(17):1202-5.
224. Sackett DL. The rational clinical examination. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. *Jama* 1992;**267**(19):2638-44.
225. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, Paltiel O, Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *Qjm* 1998;**91**(4):247-58.
226. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;**74**(3):169-71.
227. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;**71**(3):516-22.
228. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1997;**50**(6):659-68.
229. Tan MH, Gwee HM, Yeo PP, Cheah JS, Lim P. Accuracy of clinical evaluation in diagnosing arterial occlusive disease of the lower extremity. *Singapore Med J* 1982;**23**(4):194-7.
230. Ingall TJ, Homer D, Whisnant JP, Baker HL, Jr., O'Fallon WM. Predictive value of carotid bruit for carotid atherosclerosis. *Arch Neurol* 1989;**46**(4):418-22.
231. Ziegler DK, Zileli T, Dick A, Sebaugh JL. Correlation of bruits over the carotid artery with angiographically demonstrated lesions. *Neurology* 1971;**21**(8):860-5.
232. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**(3):716-21.
233. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Bmj* 1996;**313**(7070):1440-4.
234. Loponen P, Taskinen P, Laakkonen E, et al. Peripheral vascular disease as predictor of outcome after coronary artery bypass grafting. *Scand J Surg* 2002;**91**(2):160-5.
235. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;**91**(6):686-93.
236. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;**87**(2-3):119-28.
237. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *Jama* 1993;**270**(4):465-9.
238. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *Jama* 1993;**270**(4):487-9.

239. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;**27**(14):1743-9.
240. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;**104**(14):1694-740.
241. Lipinski M, Do D, Froelicher V, et al. Comparison of exercise test scores and physician estimation in determining disease probability. *Arch Intern Med* 2001;**161**(18):2239-44.
242. Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. [Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population]. *J Mal Vasc* 2000;**25**(1):38-46.
243. Gariépy J, Salomon J, Denarie N, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**(4):584-90.
244. Denarie N, Gariépy J, Chironi G, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000;**148**(2):297-302.
245. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;**93**(6):721-6.
246. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;**53**(4):458-62.
247. Cuspidi C, Michev I, Macca G, et al. Impact of carotid intima-media thickening on risk stratification in elderly hypertensives. *Blood Press* 2003;**12**(1):25-31.
248. Zanchetti A. Prevalence of carotid atherosclerosis in hypertension: preliminary baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Press Suppl* 1996;**4**:30-5.
249. Lu M, Wu L, Shi P, Kang S, Shi L, Wu Y. Hypertension and subclinical carotid atherosclerosis in a suburban general population in China. *Journal of Hypertension* 2004;**22**(9):1699-1706.
250. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;**13**(4):482-6.
251. Lamont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, Shavelle R, Brundage BH, Hagar JM. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *Am Heart J* 2002;**143**(5):861-7.
252. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;**23**(12):1752-60.
253. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;**96**(5):1432-1437.
254. Ferrieres J, Elias A, Ruidavets JB, et al. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J Hypertens* 1999;**17**(6):743-8.

255. Penckofer S, Filliung DR, Labropoulos N. Non-invasive cardiovascular risk assessment in women with type 2 diabetes. *J Vasc Nurs* 2005;**23**(1):2-7; quiz 8-9.
256. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaut E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005;**36**(8):1741-5.
257. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**(5):815-20.
258. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;**22**(4):149-57.
259. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;**34**(10):2367-72.
260. Triposkiadis F, Sitafidis G, Kostoulas J, Skoularigis J, Zintzaras E, Fezoulidis I. Carotid plaque composition in stable and unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;**150**(4):782-9.
261. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;**139**(12):1164-79.
262. Hautecouverture M, Huet D, Bonnet V. [Lipid balance in an arteritic patient and therapeutic implications]. *J Mal Vasc* 1992;**17**(4):326-8.
263. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994;**343**(8889):75-9.
264. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama* 2006;**295**(5):536-46.
265. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *Jama* 1981;**245**(14):1442-5.
266. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**(9624):1587-94.
267. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;**96**(1):345-54.
268. Bernard S, Serusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;**28**(5):1158-62.
269. Giral P, Bruckert E, Dairou F, et al. Usefulness in predicting coronary artery disease by ultrasonic evaluation of the carotid arteries in asymptomatic hypercholesterolemic patients with positive exercise stress tests. *Am J Cardiol* 1999;**84**(1):14-7.
270. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;**109**(9):1089-94.

271. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;**355**(9205):675-87.
272. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;**114**(19):2070-82.
273. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**(1):25-32.
274. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men. Five years' experience of the Seattle heart watch study. *Am J Cardiol* 1980;**46**(3):371-8.
275. Bruce RA, Fisher LD, Pettinger M, Weiner DA, Chaitman BR. ST segment elevation with exercise: a marker for poor ventricular function and poor prognosis. Coronary Artery Surgery Study (CASS) confirmation of Seattle Heart Watch results. *Circulation* 1988;**77**(4):897-905.
276. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;**359**(7):677-87.
277. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, 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* 2009;**301**(15):1547-55.

# Tables des illustrations

## TABLEAUX

Tableau 1 : Odds ratios pour chaque quartile par rapport au premier quartile correspondant aux paires de distributions d'un marqueur continu indiqué à la Figure 8 .....	27
Tableau 2 : Données montrant qu'une covariable (Z) peut affecter la performance de (X) en tant que marqueur (pour la maladie M) mais n'est pas nécessairement un modificateur de l'effet dans le sens habituel que les Odds Ratio varient avec Z (interaction classique).....	32
Tableau 3 : Associations entre des marqueurs de capacité à l'effort et le risque coronaire dans des études observationnelles conduites chez des sujets asymptomatiques .....	48
Tableau 4 : Incidence des AVC en fonction du degré de sténose dans les études NASCET, ECST et ACAS .....	54
Tableau 5 : Probabilités d'événement coronaire à 10 ans calculées sur la base des résultats de l'épreuve d'effort .....	58
Tableau 6 : résumé des principaux examens complémentaires disponibles chez le sujet sain asymptomatique .....	60
Tableau 7 : Caractéristiques de base des 1189 sujets éligibles.....	72
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des 1051 sujets éligibles inclus dans l'analyse de survie et des 138 perdus de vue .....	74
Tableau 9 : Prévalence des anomalies survenues pendant l'Epreuve d'Effort.....	74
Tableau 10 : Répartition des facteurs de risque et des paramètres d'effort selon le résultat de l'épreuve d'effort pour les 1051 sujets inclus dans l'analyse de survie .....	75
Tableau 11 : Événements recueillis au cours du suivi des 1051 sujets .....	76
Tableau 12 : Comparaison des sujets ayant eu une EE positive, selon qu'elle a donné lieu à l'indication d'une coronarographie ou non .....	77
Tableau 13 : Incidence et risques relatifs univariés de survenue des différents événements étudiés, pour différentes définitions de la positivité de l'épreuve d'effort .....	78
Tableau 14: Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire.....	80
Tableau 15 : Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire selon le risque de Framingham pré-test à 10 ans .....	81
Tableau 16 : Risques Relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire selon le nombre de facteurs de risque .....	82
Tableau 17: Risques relatifs d'événement coronaire dans 4 groupes créés à partir du niveau de risque pré-test et des résultats de l'EE.....	83
Tableau 18 : Risques Relatifs multivariés associés à la survenue d'événement coronaire .....	83
Tableau 19 : Valeurs prédictives à 5 ans des 2 anomalies de l'EE étudiées .....	84
Tableau 20: Prédiction des événements cardiaques par l'épreuve d'effort dans les études incluant plus de 500 patients asymptomatiques. ....	88
Tableau 21 : Caractéristiques des sujets inclus selon les données de l'examen clinique .....	92
Tableau 22 : Validité de différents signes cliniques pour la prédiction d'athérosclérose infra-clinique ou d'AOMI asymptomatique à l'écho-doppler artériel .....	95
Tableau 23 : Rapports de vraisemblance pour la prédiction de différents signes d'athérosclérose infra-clinique selon la présence de diabète .....	96
Tableau 24 : Caractéristiques de base des sujets inclus dans l'analyse.....	100
Tableau 25 : Prévalence des différentes anomalies recherchées à l'examen échographie-doppler.....	101
Tableau 26 : Valeurs médianes de l'épaisseur intima-média et du diamètre de l'aorte abdominale .....	102
Tableau 27 : Distribution des valeurs de l'indice de pression systolique dans la cohorte.....	102
Tableau 31 : Répartition du nombre de facteurs de risque au sein de la population .....	104
Tableau 32 : Risque cardiovasculaire global calculé dans notre population. ....	104
Tableau 33 : Risques relatifs univariés associés à la survenue d'événement coronaire en fonction des modèles de risque de SCORE et Framingham et la présence de facteurs de risque.....	104
Tableau 35 : Risques relatifs d'événement coronaire selon les facteurs de risques cardiovasculaires.....	107
Tableau 36 : Risques relatifs d'événement coronaire en fonction des paramètres échographie-doppler ...	107
Tableau 37 : Risques relatifs d'évènements coronaire après ajustement sur le score de Framingham .....	109
Tableau 38 : Risques relatifs d'évènement coronaire après ajustement sur le modèle de SCORE .....	109

Tableau 39 : Risques relatifs d'évènement coronaire selon les anomalies écho-doppler après ajustement sur le nombre de facteurs de risque.....	109
Tableau 40 : Facteurs de risque et résultats de l'examen clinique et des tests non-invasifs à l'inclusion (n=2561).....	117
Tableau 41 : Hazard ratios d'évènement coronaire selon les résultats des tests non-invasifs après ajustement sur le risque pré-test basé sur les facteurs de risque majeurs .....	118
Tableau 42 : Etude de l'apport pronostique de 5 modèles prédictifs différents .....	121
Tableau 43 : Comparaison de la prévalence des facteurs de risque des 2136 sujets de l'étude EVADEC âgés de 35 à 64 ans à une population à faible incidence de cardiopathies ischémiques (MOPOP 3 France et MONICA Toulouse), et à une population à forte incidence de cardiopathies ischémiques (MONICA Glasgow).....	126

## FIGURES

Figure 1 : La continuité de la prévention des maladies cardiovasculaires (d'après .....	12
Figure 2 : Histoire naturelle de la maladie, dépistage et « points critiques » (d'après D.L. Sackett <sup>9</sup> ) .....	13
Figure 3 : Distribution de la probabilité prédite chez les sujets malades (M) et non malades (Non M) .....	19
Figure 4 : Construction de la courbe ROC.....	19
Figure 5 : Distribution du facteur de risque dans la population .....	22
Figure 6 : Correspondance entre de taux de vrais positifs (TPF) et le taux de faux positifs (FPF) d'un marqueur binaire et l'Odds ratio. Les valeurs de (TPF, FPF) qui correspondent au même Odds Ratio sont connectées. ....	24
Figure 7 : Distribution de probabilité d'un marqueur X chez les cas (courbes continues) et les contrôles (courbes discontinues) correspond au modèle logistique $\text{logit}P(M = 1 X) = \alpha + \beta X$ . Il a été considéré que X a une moyenne de 0 et un écart type de 0.5 chez les contrôles, de telle façon qu'une unité représente la différence entre le 84 <sup>ème</sup> et le 16 <sup>ème</sup> percentile chez les contrôles. Le marqueur est distribué normalement avec la même variance chez les cas. L'Odds Ratio pour l'augmentation d'une unité est indiqué. ....	25
Figure 8 : Taux de vrais- versus faux-positifs associés avec une catégorisation dichotomique du marqueur continu selon le critère de décision $X > s$ pour les 6 scénarios montrés dans la figure précédente. Chaque courbe correspond à un scénario. Les points sur la courbe correspondent aux différents choix de seuil $s \in (-\infty, \infty)$ . Les cercles pleins représentent les points correspondant à l'utilisation de chaque quartile comme seuil. ....	26
Figure 9 : Exemple de POD PLOT .....	29
Figure 10 : Distribution de fréquence de deux marqueurs de cancer du pancréas. ....	30
Figure 11 : Courbes ROC des marqueurs représentés à la figure précédente. ....	30
Figure 12 : PSA pour 71 cas de cancer de la prostate et 70 témoins appariés sur l'âge dans l'étude CARET (1985-1996). Les courbes ROC pour les sujets de moins de 65 ans et de plus de 65 ans sont tracées. ....	33
Figure 13 : Courbes ROC pour la classification diagnostique du cancer u pancréas en utilisant le marqueur CA 19-9 seul et en utilisant la combinaison du marqueur CA 19-9 et CA-125. Le score de combinaison est $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 = 1.03 \log(\text{CA-19-9}) + 0.93 \log(\text{CA-125})$ . ....	35
Figure 14 : Densité de probabilité pour les non-cas [ $f(X \text{Non-cas})$ ] et pour les cas [ $f(X \text{cas})$ ] avec une hypothèse de distributions normales pour un prédicteur hypothétique X avec un OR de 3,0 pour 2 SD. Sur la même échelle, probabilité de maladie étant donné la valeur de X [ $P(D X)$ ], avec une hypothèse de prévalence dans la population de 10%. ....	36
Figure 15 : Les Quatre questions fondamentales soulevées par les examens complémentaires dans le dépistage de la coronaropathie .....	41
Figure 16 : Un exemple de la modification de la sensibilité et de la spécificité et de la correction du biais de vérification, basé sur l'épreuve d'effort diagnostique et la confirmation par la coronarographie. ....	43
Figure 17 : Nomogramme du pourcentage de la capacité à l'effort prédite en fonction de l'âge dans une cohorte de patientes asymptomatiques (d'après Gulati et Col.) .....	47
Figure 18 : Chronologie de réalisation des études EVADEC et EVADEC-VASC dont les résultats sont présentés aux chapitres 5, 6, 7, 8.....	68
Figure 19 : Survie sans Angor ou IDM selon le résultat de l'EE .....	79
Figure 20 : Survie sans événement coronaire selon le résultat de l'EE.....	79
Figure 21 : Valeur du Log Rank Testant la différence de survie entre EE + et EE -, selon divers seuils de risque de Framingham à 10 ans.....	81
Figure 22 : Survie sans événement coronaire selon 4 groupes créés à partir de la médiane du risque de Framingham et des résultats de l'EE.....	82
Figure 23 : risque d'événement coronaire à 10 ans selon le risque de Framingham pré-test et le résultat de l'épreuve d'effort .....	84
Figure 24 : Valeur prédictive VPP(t) d'une EE positive .....	85
Figure 25 : Valeur prédictive VPN(t) d'une EE négative .....	85
Figure 26 : Rapports de vraisemblance pour la présence d'un souffle fémoral selon le niveau de risqué de Framingham .....	94
Figure 27 : Répartition de l'indice de pression systolique < 0,9 en fonction des tertiles d'âge .....	102
Figure 28 : Répartition des valeurs de l'EIM en fonction des tertiles d'âge. ....	103
Figure 29 : Au moins une anomalie à l'examen écho-doppler en fonction des tertiles d'âge.....	103
Figure 30 : Incidences cumulées des Evénements coronaires (méthode de Kaplan Meier).....	105
Figure 31 : Incidence cumulée en fonction du sexe et de l'âge .....	106
Figure 32 : Incidence cumulée selon le nombre d'anomalie échographique.....	106



Figure 33 : courbes de survie sans événement coronaire et tests du log rank pour les principales anomalies écho-doppler (échelle réelle).....	108
Figure 35 : Valeurs et intervalles de confiance des risques relatifs d'évènement coronaire selon les données de l'échodoppler après ajustement sur les autres modèles de risque.....	110
Figure 36 : Constitution de la deuxième cohorte EVADEC .....	115
Figure 37 : Information pronostique additionnelle apportée par l'examen clinique, l'épreuve d'effort et l'écho-doppler artériel par rapport à l'évaluation des facteurs de risque. Les données représentent la statistique du Chi2 de 4 modèles prédictifs différents.....	119
Figure 38 : Incidence observée des événements coronaires selon le risque pré-test de Framingham et le nombre d'examens anormaux (comprenant le souffle fémoral, l'épreuve d'effort positive, l'EIM supérieure à 0,63) (échelle logarithmique).....	120
Figure 39 : Discrimination additionnelle apportée par l'utilisation de l'examen clinique, de l'épreuve d'effort et de l'écho-doppler artériel pour la prédiction d'un premier événement coronaire. ....	120
Figure 40 : Comparaison des événements coronaires prédits par le risque de Framingham aux événements observés dans la cohorte, en fonction du quartile de risque .....	127

## **Title : Additional diagnostic and prognostic information provided by non-invasive tests for predicting coronary events in primary prevention**

### **ABSTRACT**

The aim of this work was to assess the information provided by three widely used non-invasive tests (physical examination, exercise testing and arterial ultrasound) for the prediction of coronary events in primary prevention. We focused on the additional prognostic information provided by these tests over traditional risk factors alone, in terms of model discrimination.

To do so, we used the data from the EVADEC prospective cohort study. Participants were 3034 adults free of any past history of coronary disease. The mean follow-up time was 6 years. The analyses were presented in four original papers.

1) An electrically positive exercise test was associated with the onset of coronary events among subjects at higher pre-test risk, after adjustment for major risk factors. Subjects with an intermediate pre-test probability (10-15%) and a positive exercise testing had a post-test coronary risk at least equivalent to coronary patients.

2) In a diagnostic cross-sectional approach, a femoral bruit provided a significant information on both the presence of asymptomatic peripheral arterial disease (PAD, defined by an ABI>0.9) and on the presence of a femoral plaque.

3) With 40% of our sample having plaques, stenosis or asymptomatic PAD, a moderate increase in intima-media thickness (IMT) or the presence of carotid or femoral plaque were associated with the prognosis, after adjustment on Framingham risk.

4) The consecutive introduction in the model of traditional risk factors, exercise testing, IMT then femoral plaques resulted in an incremental increase in the area under ROC curves and an increase of 50% in the positive predictive value without negative effect on the negative predictive value. Patients with at least three clinical or paraclinical abnormalities had an observed risk equivalent to coronary patients.

These three non-invasive, inexpensive and simple tests are able to provide significant prognostic information, over major risk factors, on the risk of coronary event in primary prevention. An improvement of cardiovascular prognostic due to these screening examinations in the general population needs to be demonstrated in randomized controlled trials.

**AUTEUR :** COURNOT Maxime

**TITRE :** Apport diagnostique et pronostique additionnel des examens non-invasifs à la prédiction du risque de premier événement coronarien

**DIRECTEUR DE THESE :** Pr Jean FERRIERES

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse le 16 juin 2009

**RESUME EN FRANÇAIS :**

L'objectif général du travail était d'étudier l'apport respectif de trois tests non-invasifs courants – l'examen clinique, l'épreuve d'effort et l'écho-doppler artériel – à la prédiction du risque d'événement coronaire en prévention primaire. La réflexion était centrée sur la recherche de l'apport additionnel de ces examens par rapport à l'information apportée par les facteurs de risque traditionnels, en termes de capacité discriminante de la modélisation.

Nous avons utilisé le jeu de données constitué par la cohorte prospective EVADEC (EVALuation du DEpistage de la Coronaropathie). Cette cohorte a suivi pendant une médiane de 6 ans 3034 sujets asymptomatiques et sans antécédent cardiovasculaire entre 1995 et 2004. Les analyses ont donné lieu à quatre travaux originaux.

1) Une épreuve d'effort électriquement positive était associée à la survenue d'événements coronaires chez les sujets à plus haut risque, y compris après ajustement sur les facteurs de risque. Les sujets avec une probabilité pré-test intermédiaire (10-15%) et une épreuve d'effort positive avaient une probabilité d'événement coronaire au moins équivalente à des sujets coronariens.

2) Dans une approche diagnostique transversale, la présence d'un souffle fémoral apportait une information significative, au-delà des facteurs de risque traditionnels, à la fois sur la présence d'AOMI asymptomatique, définie par un IPS<0,9 et sur la présence de plaque fémorale.

3) Alors que 40% des sujets étaient porteurs de plaques, de sténoses ou d'AOMI asymptomatiques, une épaisseur intima-média (EIM) modérément augmentée ou la présence de plaques carotidiennes ou fémorales était associées au pronostic, après ajustement sur le risque de Framingham.

4) L'introduction successive dans le modèle des facteurs de risque, de l'épreuve d'effort, l'EIM, puis des plaques fémorales permettait une augmentation incrémentale de l'aire sous la courbe ROC et d'une augmentation de 50% de la valeur prédictive positive sans effet délétère sur la valeur prédictive négative. Les patients avec au moins trois anomalies avaient un risque équivalent aux patients coronariens.

Ces trois examens non-invasifs, simples et peu coûteux, sont capables d'apporter une information diagnostique et pronostique significative, au-delà des facteurs de risque majeurs, sur le risque coronarien en prévention primaire. L'amélioration du pronostic cardiovasculaire que pourrait entraîner la réalisation de ces examens de dépistage en population reste à démontrer et est du domaine des études d'intervention.

**MOTS CLES :** épidémiologie clinique, cohorte, dépistage, coronaropathie, infarctus, angor, épaisseur intima-média, indice de pression systolique, épreuve d'effort, examen clinique, écho-doppler artériel, souffle fémoral, plaque, survie, valeurs prédictives, courbes ROC, discrimination, calibration, rapports de vraisemblance, critères d'information, odds ratio

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Epidémiologie

**LABORATOIRE D'ACCUEIL :** INSERM U558