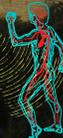


Université Montpellier 1  
**FACULTÉ  
 MÉDECINE**  
 Montpellier - Nîmes

**CHU**  
 N I M E S

## Diagnostic pré-clinique de l'athérosclérose





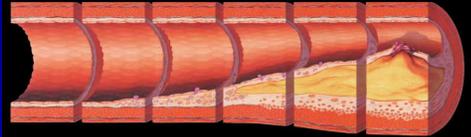
**Antonia Pérez-Martin**  
 Exploration & Médecine Vasculaire - CHU de Nîmes - Pr M Dauzat

## Athéromatose

1<sup>ère</sup> cause de morbi-mortalité  
 (28,7 % des décès)  
*OMS, 2002*

Enjeu de santé publique

Prévention ←      → Prise en charge  
 ↓  
 Dépistage

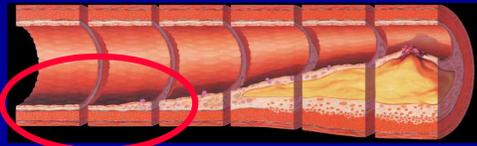


## Athéromatose

Mettre en évidence l'atteinte vasculaire  
dès le stade *infra-clinique*

Quantifier les lésions

Identifier et prendre en charge  
les patients à *risque majoré*



## Bas Risque Cardiovasculaire

**Étape 1**  
 Calcul du score de risque  
 (à partir des FDR)

**Étape 2**  
 Étude de la paroi artérielle

**Étape 3**  
 Épreuve d'effort

Sujets intermédiaires      Recherche d'une ischémie myocardique

## Haut Risque Cardiovasculaire

## Calcul du nombre de points de risque en fonction des facteurs de risque selon Framingham

Age	Hommes	Femmes	CT (g/l)	Hommes	Femmes	Fumeur	Hommes	Femmes
<34	-1	-9	<1.6	-3	-2	non	0	0
35-39	0	-4	1.69-1.99	0	0	oui	2	2
40-44	1	0	2.00-2.39	1	1	RESULTAT (E):		
45-49	2	3	2.40-2.79	2	2	Diabète Hommes Femmes		
50-54	3	6	≥2.80	3	3	non	0	0
55-59	4	7	RESULTAT (C):			oui	2	4
60-64	5	8	HDL (g/l)	Hommes	Femmes	RESULTAT (F):		
65-69	6	8	<0.35	2	5			
70-74	7	8	0.35-0.44	1	2			
RESULTAT (A):			0.45-0.49	0	1			
PAS(mmHg)			0.50-0.59	0	0			
<120	0	-3	≥0.60	-2	-3			
120-129	0	0	RESULTAT (D):					
130-139	1	1						
140-149	2	2						
>160	3	3						
RESULTAT (B):			POINTS DE RISQUE					

Age	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	RISQUE ABSOLU
0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	(0.8)
1	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	(0.8)
2	2.0	1.5	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	(0.8)
3	2.5	1.7	1.7	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	(0.8)
4	3.5	2.3	2.3	1.8	1.4	1.0	1.0	1.0	1.0	(0.8)
5	4.0	2.6	2.6	2.0	1.6	1.1	1.0	1.0	1.0	(0.8)
6	5.0	3.3	3.3	2.6	2.0	1.4	1.3	1.0	1.0	(0.8)
7	6.5	4.3	4.3	3.3	2.6	1.9	1.6	1.3	1.0	(0.8)
8	8.0	5.3	5.3	4.0	3.2	2.3	2.0	1.6	1.2	(0.8)
9	10.0	6.7	6.7	5.0	4.0	2.9	2.5	2.0	1.5	(0.8)
10	12.5	8.3	8.3	6.3	5.0	3.6	3.1	2.5	1.9	(0.8)
11	15.5	10.3	10.3	7.8	6.1	4.4	3.9	3.1	2.3	(0.8)
12	18.5	12.3	12.3	9.3	7.4	5.2	4.6	3.7	2.8	(0.8)
13	22.5	15.0	15.0	11.3	9.0	6.4	5.6	4.5	3.5	(0.8)
14	26.5	17.7	17.7	13.3	10.6	7.6	6.6	5.3	4.1	(0.8)

RISQUE RELATIF (RR)

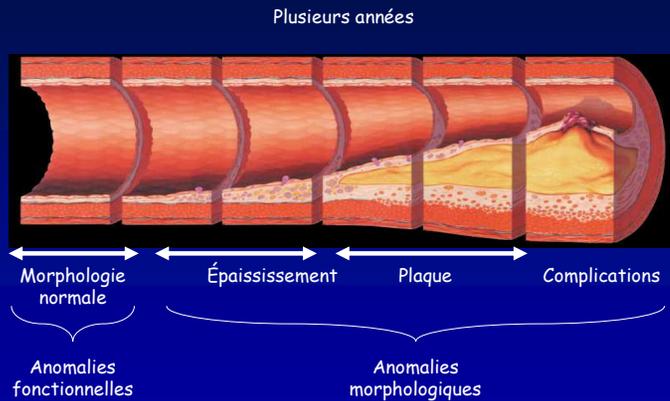
Stratification

## Validité d'un marqueur substituable aux critères cliniques

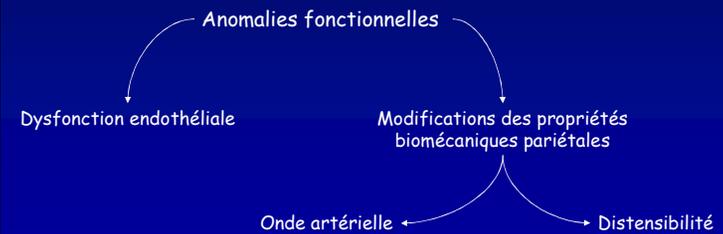
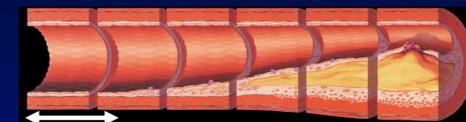
- ✓ + sensible et + facilement accessible, de mesure aisée, de préférence par une technique non vulnérante.
- ✓ Relation causale marqueur / critère clinique établie sur la base d'études épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques.
- ✓ Dans les études d'intervention, le bénéfice clinique doit pouvoir être déduit des changements observés du marqueur.

Boissel JP et al. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:235-244

## Développement de l'athéromatose



## Développement de l'athéromatose



### Développement de l'athéromatose

Plaque Complications

Caractérisation de la plaque - Quantification de la sténose

### Développement de l'athéromatose

Épaissement

Mesure IMT

Épaissement

Normal

### Épaisseur Intima-Média (EIM)

Intima-Media Thickness (IMT)

Publications / NLM MedLine

— Total

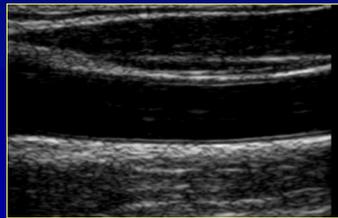
— Cl. Humaine

### Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

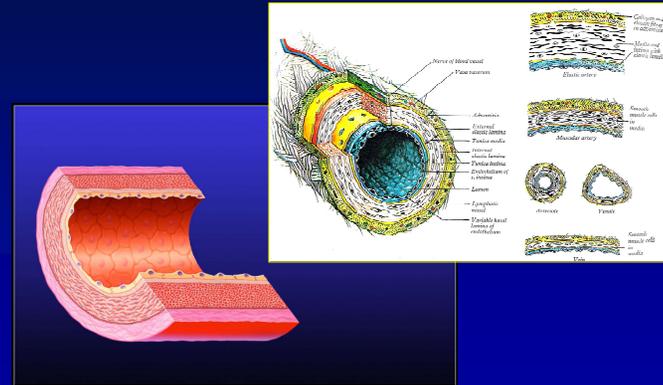
- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ Quelle utilité ?

## Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

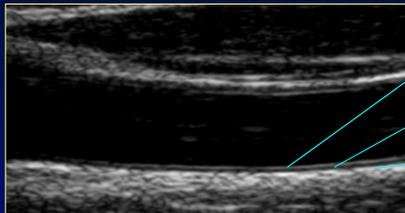
- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ Quelle utilité ?



## Que peut-on mesurer ?



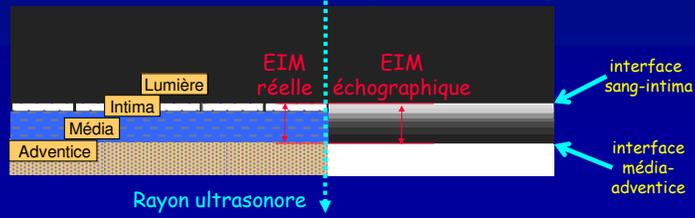
## Que peut-on mesurer ?



- Interne, grise
- Intermédiaire, anéchoïque
- Externe, hyperéchogène

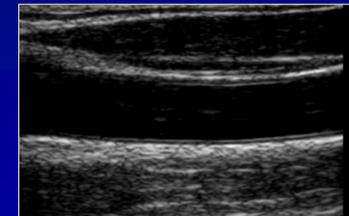
Structures anatomiques

Représentation échographique



## Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

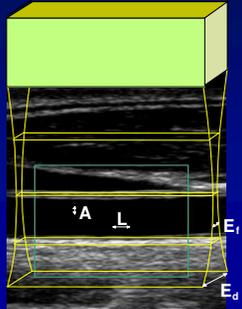
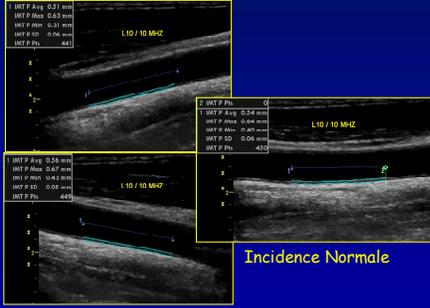
- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ **Comment mesurer ?**
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ Quelle utilité ?



*Comment mesurer ?*

## Angle d'incidence

La **résolution axiale** étant la meilleure, la sonde doit être parfaitement **perpendiculaire** à la paroi mesurée

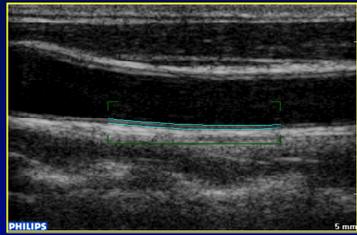



Incidence Oblique

Incidence Normale

*Comment mesurer ?*

## Mesure Manuelle versus Automatique



PHILIPS 5 mm

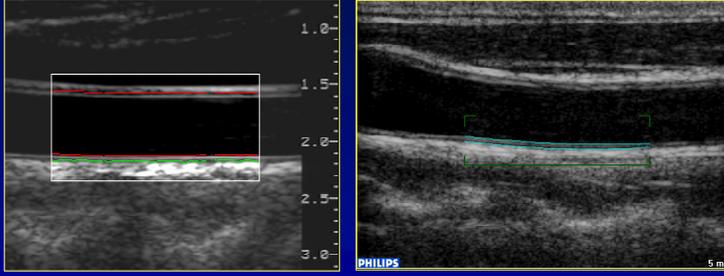
**Résultats :** significativement plus élevés en manuel

**Corrélation inter-observateurs :**  
 0,80-0,88 en manuel  
 0,93-0,98 en automatique

*Secil M et al. Diagn Interv Radiol 2005;11:105-108*

*Comment mesurer ?*

## Outils de mesure automatique

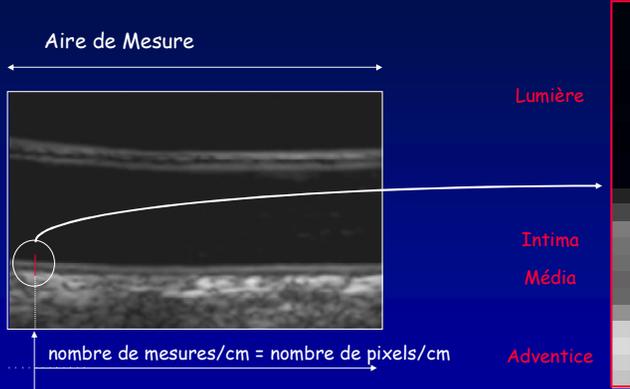


PHILIPS 5 mm

- Station de travail (QLab, IODP ...)
- Logiciel « embarqué » (GE Vivid, Sonosite Micromax)

*Comment mesurer ?*

## Outils de mesure automatique



Aire de Mesure

Lumière

Intima

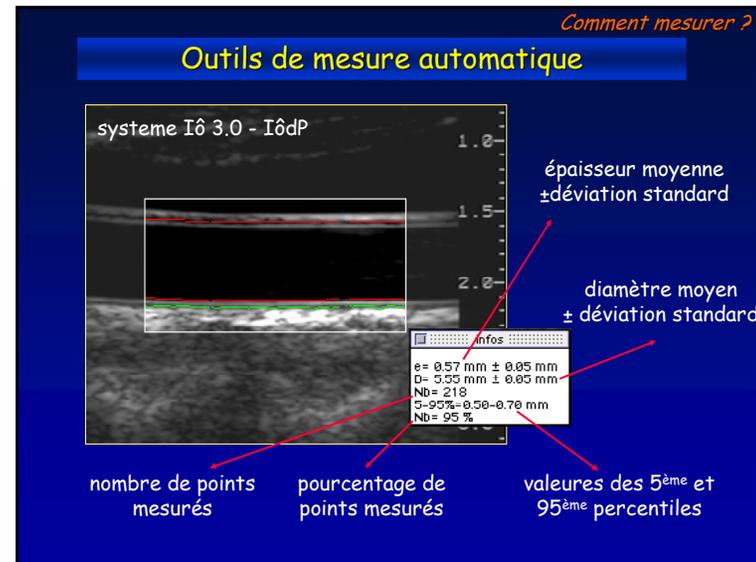
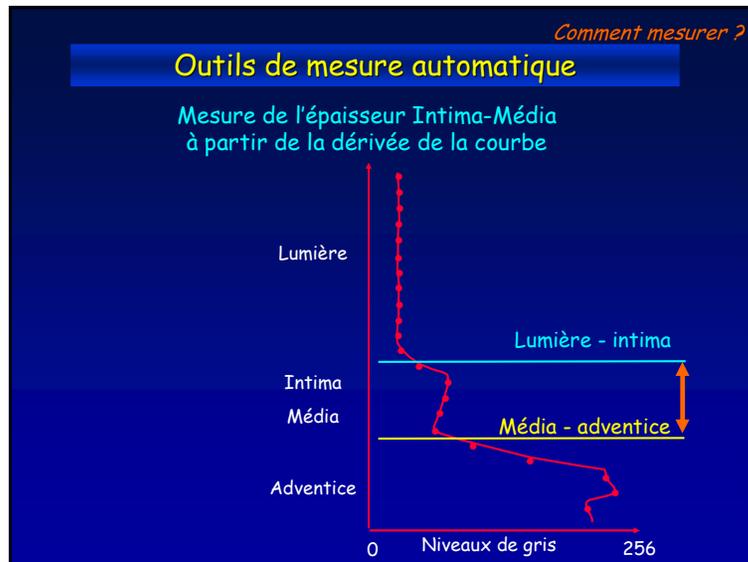
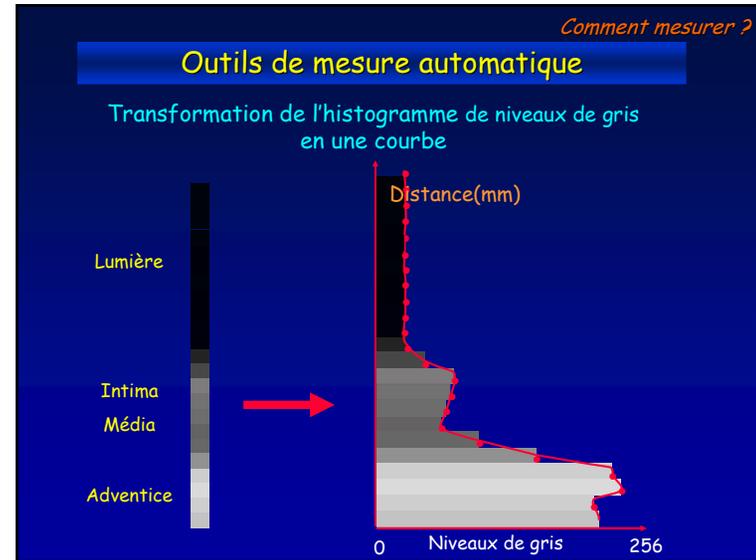
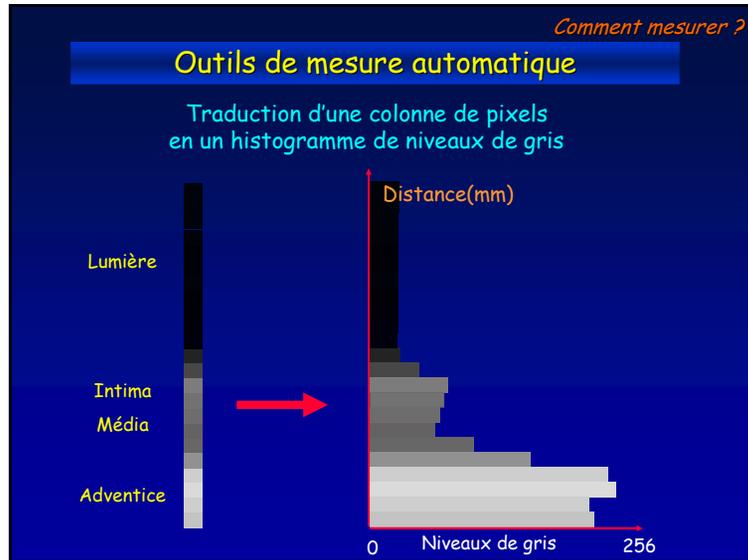
Média

Adventice

nombre de mesures/cm = nombre de pixels/cm

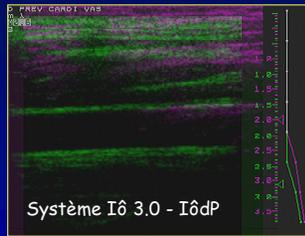
Étude successive au niveau de la paroi distale, de chaque colonne de pixels individuellement

**Colonne de pixels**



## Repérage des sites de mesure

- ✓ Utilisation de repères anatomiques constants
- ✓ Recours à un masque anatomique mémorisé



- Image de référence
- Nouvelle image
- Bonne superposition

- ✓ Respecter une position du patient standardisée
- ✓ Conserver les mêmes paramètres d'imagerie et la même procédure

## Taille des images

Compromis entre :

Agrandir l'image

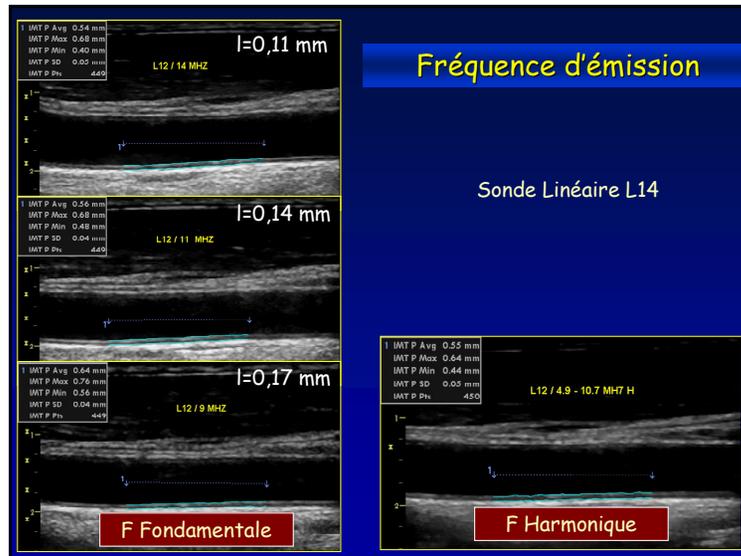
Ne pas trop agrandir l'image

- ➔ précision de mesure
- ➔ profondeur explorée

conserver une longueur d'artère suffisante (précision et reproductibilité)

mais non par « zoom »

repères anatomiques

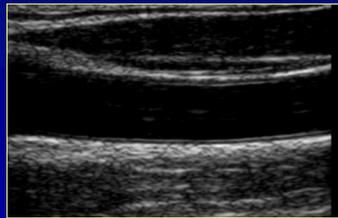


## Quand mesurer ?

- ✓ Varie au cours du cycle cardiaque  
➔ mesure en télédiastole
- ✓ Nécessité d'utiliser
  - la boucle de mémoire d'images (cine-loop)
  - ou un déclencheur ECG (trigger) - entre P et Q
- ✓ Stable au cours de la journée (sauf si prise d'aliments ou d'alcool, ou tabac)
- ✓ Neutralité thermique, repos

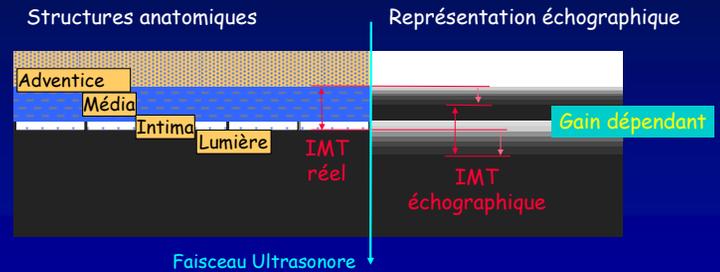
## Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ **Où mesurer ?**
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ Quelle utilité ?



Où mesurer ?

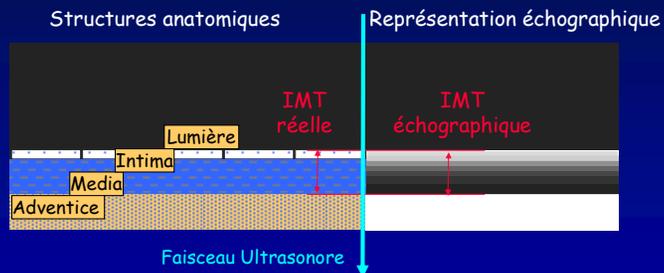
## Mesure au niveau de mur proximal



L'interface adventice-média ne peut être distinguée (résolue) des échos adventiciels et des tissus voisins

Où mesurer ?

## Mesure au niveau de mur distal



Le sang d'une part, et la média, d'autre part, étant hypoéchogènes, les interfaces sang-intima et média-adventice sont aisément résolues.

Où mesurer ?

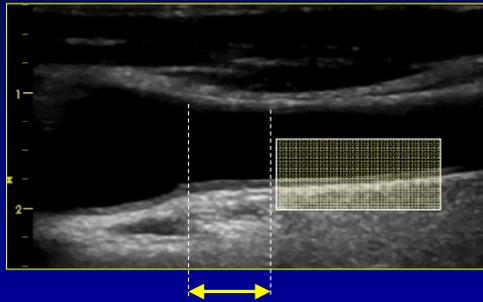
## Quelles artères ?



Artère	Paroi
Carotide Commune	Paroi proximale
Bifurcation Carotidienne	
Carotide Interne	
Fémorale Commune	Paroi distale

Où mesurer ?

### Zone de mesure privilégiée

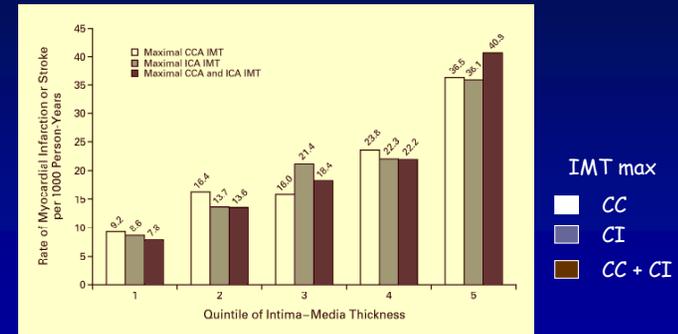


Artère Carotide **Commune** - Versant **profond**  
Coupe longitudinale

> 20 mm en amont de la bifurcation - Repères anatomiques

### Combinaison des sites de mesure

Incidence des infarctus ou des AVC pour 1000 sujets-années

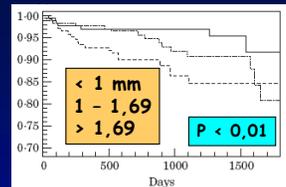
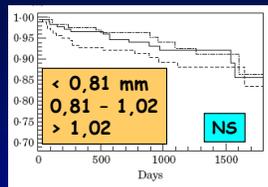


O'Leary DH et al. *New Engl J Med* 1999; 340: 14-22

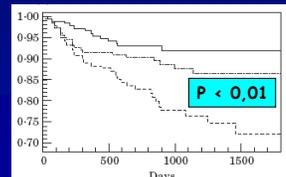
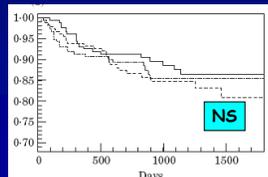
Où mesurer ?

### Combinaison des sites de mesure

Décès CV ou infarctus



Revascularisation



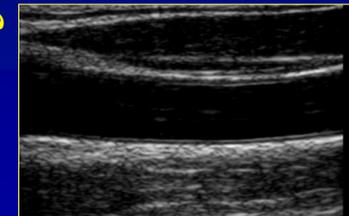
IMT carotidienne

IMT fémorale

Held C et al. *APSIS - European Heart Journal* 2001

### Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales ?
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ Quelle utilité ?



Quelles valeurs normales ?

### Facteurs de variation

#### Âge

Progression  
groupe placebo

ACAPS = 0,006 mm/an  
CLAS = 0,018 mm/an  
MARS = 0,015 mm/an

#### Sexe

homme > femme

#### Site de mesure

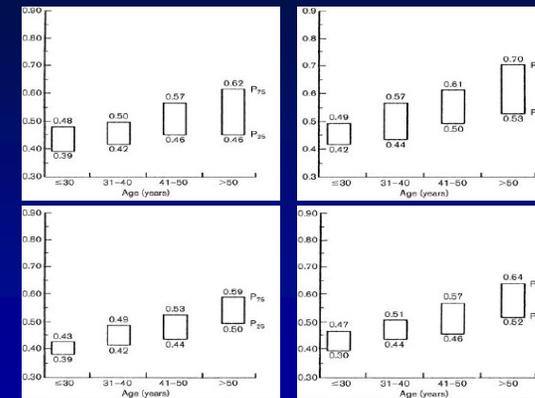
carotide D < G

↳ Nécessité d'utiliser un abaque en fonction du programme utilisé

Quelles valeurs normales ?

### IMT, âge et sexe

Hommes



Droite

Gauche

Gariépy J et al. Artérioscler Thromb Vasc Biol 1998;4:584-590

Quelles valeurs normales ?

### Normes en fonction de l'âge et du sexe

Carotide Droite

AGE	<30	31 à 40	41 à 50	> 50	
FEMMES	P 90	0,46	0,53	0,61	0,69
	MOY	0,40	0,46	0,50	0,55
	P 10	0,37	0,40	0,42	0,45
HOMMES	P 90	0,50	0,51	0,62	0,78
	MOY	0,43	0,46	0,52	0,56
	P 10	0,38	0,41	0,43	0,42

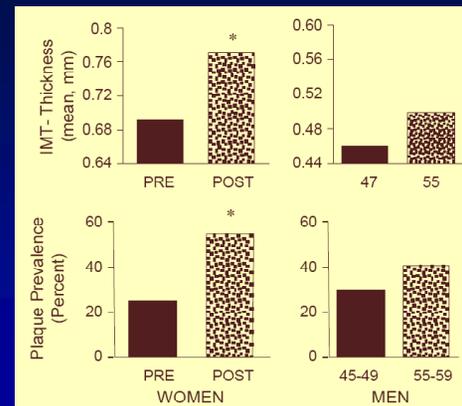
Carotide Gauche

AGE	<30	31 à 40	41 à 50	> 50	
FEMMES	P 90	0,51	0,59	0,64	0,74
	MOY	0,44	0,48	0,52	0,60
	P 10	0,37	0,41	0,43	0,48
HOMMES	P 90	0,55	0,60	0,73	0,81
	MOY	0,45	0,50	0,57	0,63
	P 10	0,37	0,42	0,44	0,49

Denarié et al. Atherosclerosis, 1999

Évolution

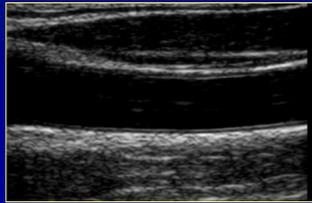
### IMT et Ménopause



Dubey RK et al. Cardiovascular Research 2005;66:295-306

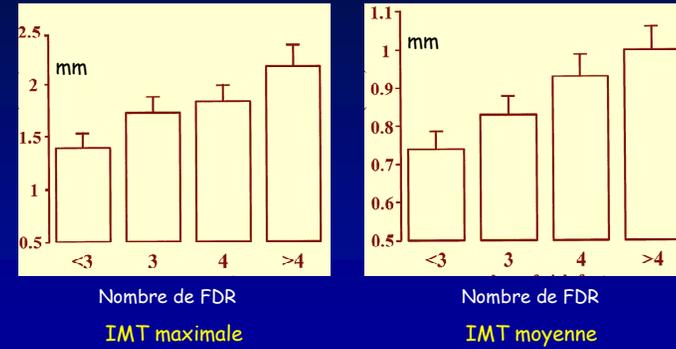
## Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ **Quelle signification ?**
- ✓ Quelle utilité ?



Quelle signification ?

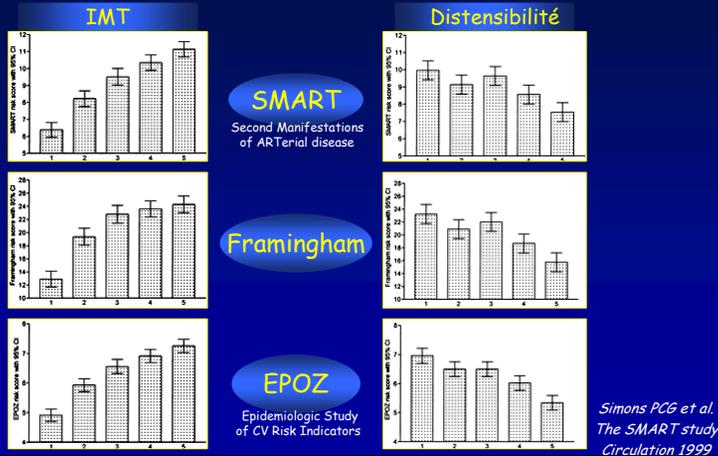
## IMT et facteurs de risque CV



Baldassarre, D. et al. Stroke 2000;31:2426-2430

Quelle signification ?

## IMT et facteurs de risque CV



## Signification ?



- ✓ Marqueur de Risque ?
- ✓ Facteur de Risque ?

Quelle signification ?

### L'augmentation de l'Épaisseur Intima-Média carotidienne est associée à:

Des Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire	Des Altérations Cardio-Vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tabagisme</li> <li>✓ Hypertension artérielle</li> <li>✓ Hypertension systolique</li> <li>✓ ↗ LDL cholestérol</li> <li>✓ ↗ Triglycérides post-prandiaux</li> <li>✓ ↗ Fibrinogène plasmatique</li> <li>✓ Hostilité</li> <li>✓ Inégalités sociales</li> <li>✓ Régime riche en graisses</li> <li>✓ Diabète</li> <li>✓ Cytomégalovirus</li> <li>✓ Risque coronaire de Framingham</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hypertrophie ventriculaire gauche</li> <li>✓ Lésions de la substance blanche cérébrale</li> <li>✓ Calcifications coronaires</li> <li>✓ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</li> <li>✓ Maladie coronaire angiographique (sténoses)</li> <li>✓ Albuminurie (diabète de type 2)</li> </ul>

Quelle signification ?

### IMT Carotidienne et Fémorale et HTA

↗ significative, indépendamment de l'âge

	Contrôle (25)	HTA (25)
Carotide	0,51 mm	0,63 mm
Fémorale	0,53 mm	0,69 mm

Gariépy J et al. Hypertension 1993; 22: 111-118

Quelle signification ?

### IMT et hypercholestérolémie

**PCVME TRA group**  
(Prévention CV en Médecine du Travail)

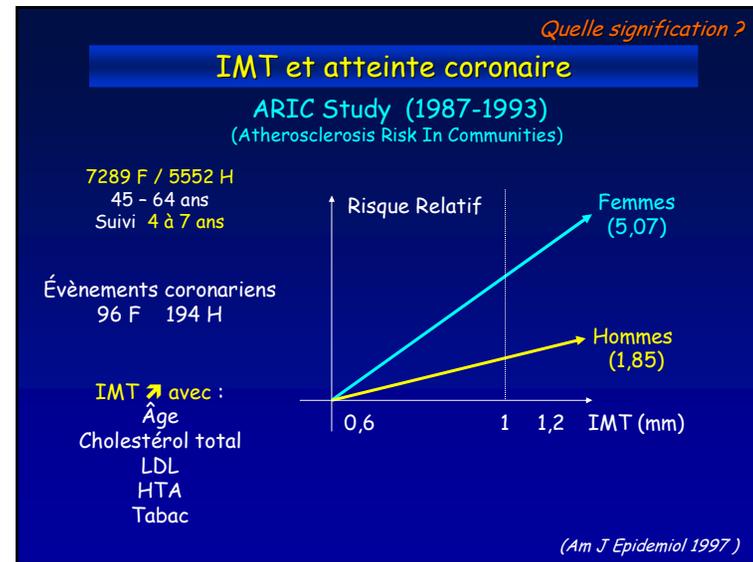
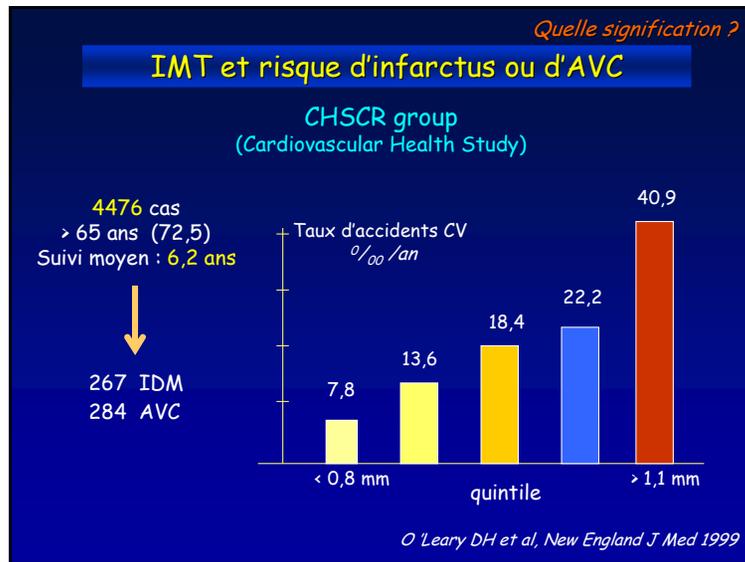
	Contrôles < 5,2 mmol/L n = 36	Cholestérol limite 5,2 - 6,2 mmol/L n = 40	Hypercholestérolémie > 6,2 mmol/L n = 25
Carotide	0,50 mm	0,52 mm	0,55 mm
Fémorale	0,50 mm	0,52 mm	0,60 mm

Atherosclerosis 1995

Cholestérol < 2 g/L      Cholestérol 2 à 2,4 g/L      Cholestérol > 2,4 g/L

Artère Carotide

Artère Fémorale



*Quelle signification ?*

### IMT et complications cardio-vasculaires

SALONEN <i>(Atherosclerosis)</i>	1991	Plaques Bif / IDM
PCVMETRA group (50)	1993	EIM / HTA
PCVMETRA group (101)	1995	EIM / Hchol
Rotterdam Study (7983)	1997	EIM / IDM et AVC
ARIC Study (15792)	1997	EIM / IDM
CHSCR group (4476)	1999	EIM prédit IDM et AVC

### Épaisseur du Complexe Intima-Média Carotidien

- ✓ Que peut-on mesurer ?
- ✓ Comment mesurer ?
- ✓ Où mesurer ?
- ✓ Quelles valeurs normales
- ✓ Quelle évolution ?
- ✓ Quelle signification ?
- ✓ **Quelle utilité ?**

Quelle utilité ?

## Utilité de la mesure de l'épaisseur intima-média ?

- ✓ **Épidémiologie**
- ✓ **Études d'intervention**
  - ↗ Traitement de l'Hypertension Artérielle
  - ↗ Traitement des Dyslipidémies
  - ↗ Traitement Hormonal Substitutif
  - ↗ ...

Quelle utilité ?

## IMT et traitements antihypertenseurs

Treatment	Study	IMT	Patients	Follow-up	IMT progression rate (mm/year)		
					Drug	Control	p
Isradipine vs HTZ	MIDAS (8)	Mean max 12 sites	Hypertensive	3	0.04 (0.002)	0.05 (0.002)	NS*
Verapamil vs chlortalidone	VHAS (6)	Mean max 6 sites	Hypertensive	4	0.015 (0.005)	0.016 (0.005)	NS**
Lacidipine vs atenolol	ELSA (14)	Mean max 4 sites	Hypertensive	4	0.0057	0.0146	0.001
Nifedipine vs HTZ/amloride	INSIGHT IMT (15)	Mean CCA	Hypertensive	4	-0.007 (0.002)	0.0077 (0.002)	0.002
Amlodipine vs placebo	PREVENT (15)	Mean max 12 sites	Coronary	3	-0.012 (0.012)	0.033 (0.012)	0.007
Metoprolol vs placebo	BCAPS (17)	4 sites (Mean max CCA, IMT max bulb)	Vascular disease	3	0.029	0.041	0.030
Ramipril vs placebo	SECURE (18)	Mean max 12 sites	High risk	4.5	0.014 (0.002)	0.022 (0.003)	0.003

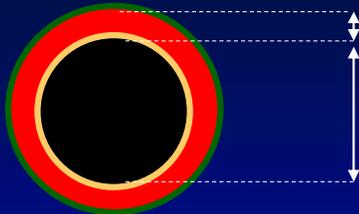
Table 2. Effect of calcium antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on carotid intima media thickness (IMT) in randomized double blind trials

Agabiti Rosei E et al. Eur Soc Hypertension Scientific Newsletter 2002

Quelle utilité ?

## Bloqueur des Canaux Calciques versus IEC

surface d'IMT +++



Effets sur la paroi

	Amlodipine	Lisinopril
↘ IMT	++	+
↘ diamètre	-	+
↘ Surface IMT	+	← identique →

Terpstra et al. ELVERA Trial J Hypertens 2004;1309-16

Quelle utilité ?

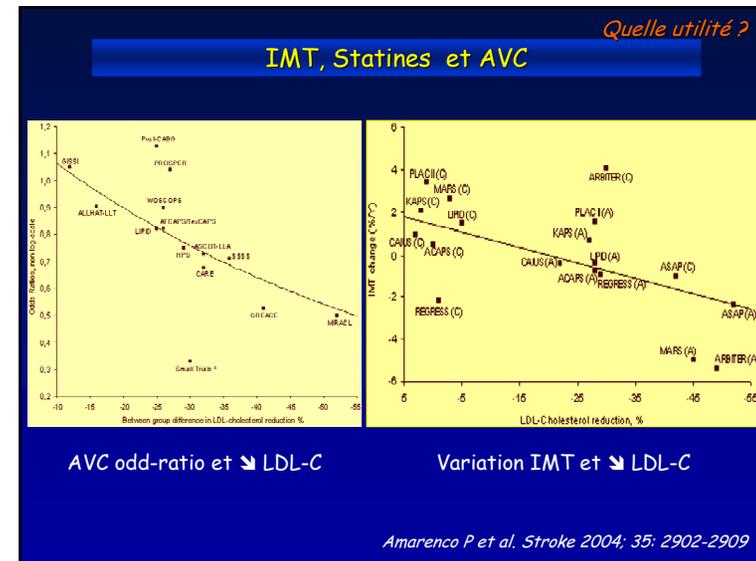
## IMT et hypocholestérolémiants (1)

Études	Patients	Traitements	Progression de l'IMT (mm/an)	P
CLAS	Coronariens	Colestipol/Niacin vs Placebo	- 0.012 0.012	< 0.001
ACAPS	Asymptomatiques	Lovastatine vs Placebo	- 0.009 0.006	0.001
MARS	Coronariens	Lovastatine vs Placebo	- 0.028 0.015	< 0.001
ASAP	Formes familiales	Atorvastatine vs Simvastatine	- 0.015 0.018	< 0.001

Quelle utilité ?

### IMT et hypocholestérolémiants (2)

Études	Patients	Traitements	Progression de l'EIM (mm/an)	P
PLAC II	Coronariens	Pravastatine vs Placebo	0.059 0.068	NS
REGRESS	Coronariens	Pravastatine vs Placebo	0.00 0.05	0.008
KAPS	Asymptomatiques	Pravastatine vs Placebo	0.017 0.031	0.005
LIPID	Coronariens	Pravastatine vs Placebo	- 0.003 0.012	< 0.001
CAIUS	Asymptomatiques	Pravastatine vs Placebo	- 0.004 0.009	< 0.001



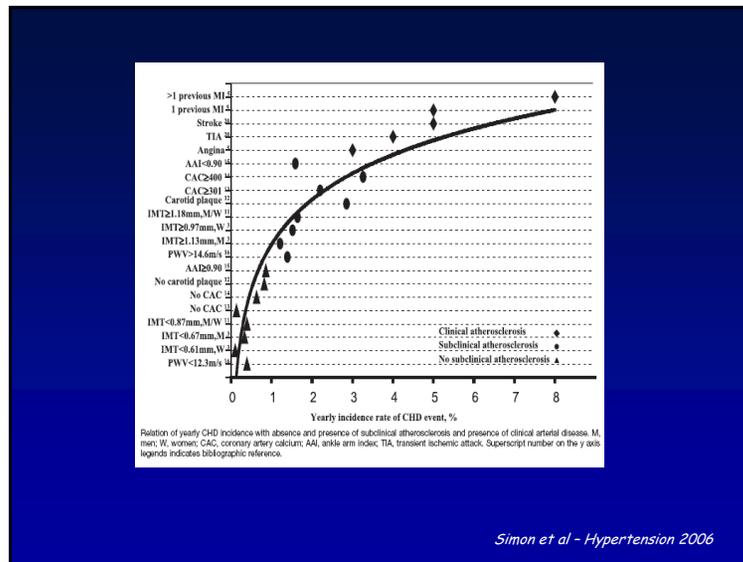
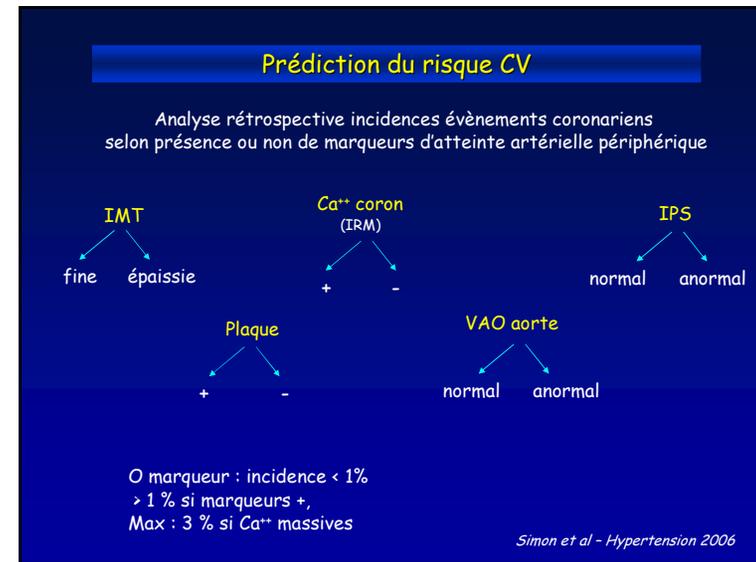
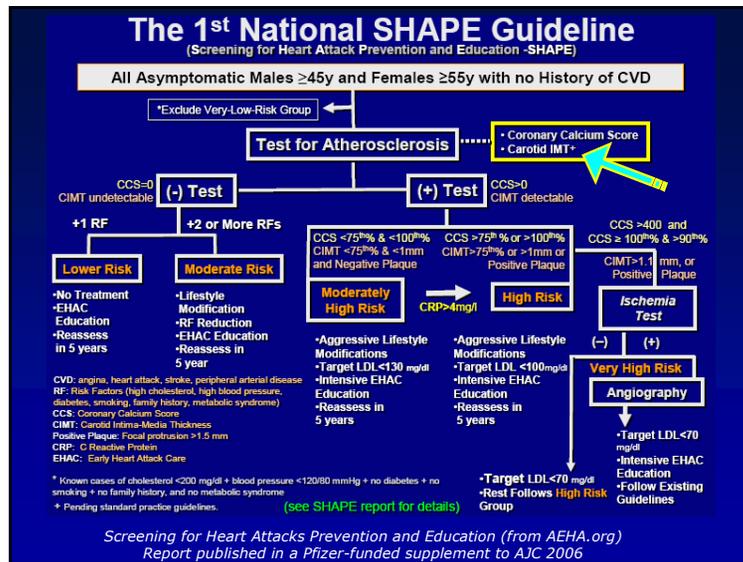
## Controverses ?

- ↪ Régression de l'athérosclérose ?
- ↪ Utilisation pour le ciblage ?

## Diminution de l'IMT sous traitement ? Régression de l'athérosclérose ?

Étude ELSA  
Lacidipine versus Aténolol

Zanchetti A et al. J Hypertension 2004; 22: 1201-1212



### Ultrasonographic measurements of IMT are considered investigational / not medically necessary...(1)

« ... measurement of carotid IMT theoretically could be used as an adjunct in coronary heart disease risk assessment... However, its expense, lack of availability, and difficulties with standardization preclude a current recommendation for its use in routine risk assessment... » (1)

« ... at the present time, there appears to be no scientific literature that directly and experimentally tests the hypothesis that measurement of carotid IMT result in improved patient outcomes and no specific guidance on how measurement of carotid IMT should be incorporated into risk assessment and risk management. » (2)

(1) NHLBI (National Health Lung and Blood Institute) NIH Publication No. 01-3670  
(2) Empire (Blue Cross Blue Shield) - Medical Policy 2006 #2.02.16

### Conclusions consensuelles Mannheim 2004

- ✓ Une **standardisation** des définitions et des protocoles est un préalable à toute utilisation systématique de l'IMT
- ✓ L'IMT est un **outil important pour les études** épidémiologiques et d'intervention.
- ✓ Mais il n'y a pas lieu :
  - de décider d'un traitement sur la base d'une valeur de l'IMT
  - ni de mesurer l'IMT chez les patients en pratique quotidienne, en dehors de quelques cas particuliers.
- ✓ Car si l'IMT présente certaines caractéristiques d'un **marqueur**, elle ne constitue pas en soi un facteur de risque vasculaire.

(1) Touboul PJ et al. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-349

### Soigner un paramètre ... ... ou un malade

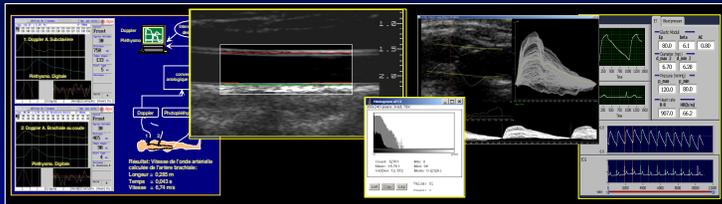


« Les recommandations n'ont pas proposé la détermination de l'IMT carotidienne ou la mesure de la vitesse de l'onde de pouls, index de rigidité artérielle, méthodes qui restent l'apanage d'équipes spécialisées.

*Il est apparu insuffisamment établi qu'il faille agir sur ces paramètres pour obtenir un bénéfice de prévention cardiovasculaire, et des études médico-économiques sont nécessaires pour situer leur place dans l'avenir. »*

Recommandations HAS 2005 / HTA  
Recommandations AFSSAPS 2005 / Dyslipidémie

### Conclusion EIM



L'EIM est donc un **outil de recherche** remarquable, permettant d'observer le volet **morphologique** de la **physiopathologie** de la paroi artérielle, dont l'étude doit aussi considérer les aspects biomécaniques et fonctionnels.