

La relation entre le taux de cholestérol total et la mortalité cardiaque ischémique est linéaire

Cholestérol et mortalité cardiovasculaire selon l'âge, le sexe et la pression artérielle : méta-analyse sur données individuelles de 61 études prospectives ayant observé 55 000 décès vasculaires

Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths

Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. for the Prospective Studies Collaboration.

Lancet 2007;370:1829-39.

Contexte

Ce travail est une partie de la grande méta-analyse *Prospective Studies Collaboration* (PSC) dont l'objectif est de fournir des données fiables sur la mortalité cardiovasculaire (CV) selon le cholestérol, la pression artérielle, l'indice de masse corporelle et le diabète, rapportés au sexe et à l'âge. Un premier travail sur la mortalité vasculaire liée à la pression artérielle (PA) a été publié en 2002⁽¹⁾. Les effets des autres facteurs de risque CV, en particulier la pression artérielle, sur l'association cholestérol et cardiopathie ischémique (CI) ou accident vasculaire demeurent incertains.

Objectif

Étudier si la relation entre cholestérol total (CT), HDL-cholestérol et mortalité cardiovasculaire peut être modifiée par la PA, l'âge et le sexe.

Population étudiée

900 000 adultes de 40 à 89 ans, indemnes de pathologie cardiovasculaire préalable, d'Europe de l'ouest (70 %), d'Amérique du nord et d'Australie (20 %), de Chine et du Japon (10 %).

Méthode

Méta-analyse à partir de bases de données de 61 études prospectives d'observation de mortalité CV au cours de 12 millions de personnes-années de suivi, analysant 120 000 décès dont 55 000 CV (34 000 CI, 12 000 AVC, 10 000 autres maladies CV).

Toutes avaient des mesures de CT et de PA disponibles au départ. Le taux de HDL-cholestérol

était disponible chez 150 000 participants avec 5 000 décès CV (3 000 CI, 1 000 AVC, 1 000 autres maladies CV).

La mortalité CV a été étudiée : selon 6 niveaux pour le CT ; 4 niveaux pour le HDL-c, le non-HDL-c et le ratio CT/HDL-c ; 3 catégories d'âge ; différents niveaux de pression artérielle et le sexe.

L'analyse statistique a fait appel au test de χ^2 . Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à l'aide d'un modèle de Cox univarié, puis multivarié.

Résultats

Une diminution du CT de 1 mmol/l est associée à une réduction :

- de 44 % sur la mortalité par CI dans la tranche d'âge 40-49 ans : OR = 0,44 (IC95 = 0,42-0,48) ;
- de 1/3 dans la tranche d'âge 50-69 ans : OR = 0,66 (IC95 = 0,65-0,68) ;
- de 1/6^e dans la tranche d'âge 70-89 ans OR = 0,83 (IC95 = 0,81-0,85).

Il n'y avait pas de différence selon le sexe ni d'effet de seuil.

La réduction du risque proportionnel diminuait avec l'augmentation de la PA puisque les effets absolus du cholestérol et de la PA étaient additifs. C'est le rapport CT/HDL-c qui était le meilleur facteur prédictif de la mortalité CI (40 % plus informatif que le cholestérol non-HDL et plus de 2 fois plus informatif que le CT).

Il y avait une corrélation positive, mais plus faible, entre le CT et la mortalité par AVC toutes

causes et par AVC ischémiques, dans la tranche d'âge 40-59 ans. Cependant, celle-ci n'a pas été observée dans les tranches d'âge supérieures et, de plus, elle n'a été observée que pour les patients ayant une PA systolique inférieure à 145 mmHg.

Résultat principal

Dans cette méta-analyse, il y a une relation linéaire entre le taux de cholestérol total et la mortalité cardiaque ischémique, avec un effet additif de la PA quel que soit le sexe.

Commentaires

C'est le taux de LDL-c, et non le taux de CT, qui est utilisé dans les recommandations comme marqueur pour déterminer les seuils de prescriptions des médicaments hypolipémiants^(2,3). Dans ce travail, le ratio CT/HDL-c est beaucoup plus prédictif de la mortalité que le CT ou même le LDL-c. De même, l'étude INTERHEART a conclu que le rapport ApoA/ApoB était la variable la plus prédictive. Faudra-t-il revoir les recommandations en fonction de ce ratio pour le calcul des risques ainsi que les seuils d'intervention thérapeutique ?

Cette méta-analyse révèle que le CT est associé de manière positive à la mortalité cardiaque ischémique mais, en revanche, elle conclut à l'absence de corrélation positive indépendante entre le CT et la mortalité par AVC.

Toutefois, les essais randomisés ont clairement démontré que les statines réduisaient substantiellement non seulement les événements coronariens, mais aussi les AVC, dans une large tranche d'âge et de PA, et ces résultats doivent guider les décisions thérapeutiques.

Cet effet du CT sur la mortalité des CI peut-il faire rediscuter de l'intérêt de baisser les seuils de traitement en prévention primaire et de prescrire plus les statines ?

L'étude HPS a démontré que la réduction du risque vasculaire coronarien et cérébral s'observait quel que soit le taux initial de LDL-c chez les patients athéromateux ou diabétiques. En prévention secondaire, la prescription d'une statine devient donc nécessaire après un accident cardio- ou cérébrovasculaire (niveau de preuve : fort). L'étude ASCOT a montré une réduction du risque relatif d'infarctus du myocarde (IDM) et de mortalité de 36 % en 3 ans chez des patients hypertendus à haut risque en prévention primaire. La discussion sur les statines est la suivante : puisqu'elles réduisent les risques d'IDM et d'AVC chez tous les sujets, quel que soit le taux initial de LDL-c, pourquoi ne pas les prescrire à tout le monde ? Réduire d'un tiers le risque de mortalité chez un patient dont le risque de base (risque absolu) de faire un accident coronarien dans les 10 ans est de 35 % n'est pas la même chose que de le réduire d'un tiers chez des patients pour lesquels le risque de base est de 3 %. Si le risque est de 3 %, est-il légitime de prendre un traitement à vie pour le réduire d'un tiers ? La réponse est plutôt non et les recommandations des experts imposent une stratification initiale du risque du patient avant de prendre la décision de traiter ou non. L'approche recommandée en France⁽³⁾, pour la prise en charge de chaque facteur de risque cardiovasculaire repose plutôt sur la sommation des facteurs de risque, notamment le LDL-cholestérol, avec une liste de facteurs associés qui diffère selon l'objectif de la recommandation. Cependant, une recommandation nationale préconise d'estimer le facteur de risque cardiovasculaire global en utilisant un modèle de risque, mais il n'y a pas de consensus concernant le choix de la méthode⁽⁴⁾.

En prévention primaire, seules deux situations semblent imposer une statine d'emblée : présence de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et diabète rarement isolé dans un tel contexte, et l'hypercholestérolémie familiale.

Jean-Baptiste SAUTRON – UFR Nice

Références

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
2. ANAES. Modalités du dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Octobre 2000.
3. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Mars 2005.
4. EsPeR (<http://www.heggp.bhdc.jussieu.fr/esper/>).