

Les lipides, facteurs de risque cardiovasculaire

F. Delahaye et G. de Gevigney

Hôpital cardiovasculaire et pneumologique, Lyon

Il s'agit ici de résumer les données épidémiologiques concernant les lipides, facteurs de risque cardiovasculaire. Les données fondamentales sur l'athérosclérose, le métabolisme lipidique, les bases génétiques, et la thérapeutique sont envisagées par ailleurs.

■ Quelques chiffres

Dans les pays occidentaux, la maladie coronaire est la maladie entraînant la plus grande morbidité et la plus grande mortalité. Quelques chiffres aux Etats-Unis: la maladie coronaire est responsable de la moitié du million annuel de décès de cause cardiovasculaire; il y a chaque année 1,5 million d'infarctus du myocarde; un tiers des victimes en décèdent; un tiers des patients qui y survivent n'ont pas une récupération complète; 45% des infarctus du myocarde surviennent chez des patients âgés de moins de 65 ans. Les coûts économiques de la maladie coronaire sont énormes: 50 à 100 milliards de dollars chaque année, en interventions médicales et en perte de revenus.

■ Une mortalité en baisse.

Le concept de facteur de risque

Aux Etats-Unis, la mortalité de cause cardiovasculaire a baissé de 54% entre 1963 et 1990, ce qui représente 49% de la baisse de la mortalité totale. La mortalité par infarctus du myocarde, ajustée sur l'âge, était de 226/100 000 en 1950, et de 108/100 000 en 1991. Ces baisses ont été contemporaines des efforts nationaux de réduction des risques liés aux trois facteurs de risque majeurs de la maladie coronaire que sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, et l'hypercholestérolémie, en même temps qu'il y avait amélioration des traitements de l'infarctus du myocarde.

Entre 1960 et 1991, la cholestérolémie moyenne a baissé de 2,2 g/l (5,6 mmol/l) à 2,05 g/l (5,2 mmol/l) chez les Américains âgés de 20 à 74 ans. Cependant, ces trois facteurs de risque majeurs restent fréquents: en ce qui concerne l'hypercholestérolémie, 32% des hommes américains et 27% des femmes américaines ont une hypercholestérolémie nécessitant une approche diététique selon les recommandations du National Cholesterol Education Program.

Le contrôle des facteurs de risque est l'approche principale pour la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la maladie coronaire. Les études épidémiologiques ont clairement démontré que les facteurs de risque agissent de façon synergique. *La notion de risque cardiovasculaire absolu – et celle d'une prise en charge globale – est fondamentale.*

Le concept d'identification, et de modification, d'un facteur de risque, est basé sur la notion que l'exposition à certains facteurs,

liés à l'individu ou à l'environnement, augmente le risque statistique de développer la maladie, et que la modification de ces conditions diminue le risque. Cependant, un facteur de risque donné peut ne pas être un facteur *causal* de maladie, mais simplement un marqueur non spécifique du processus pathologique. Les critères permettant de déterminer si une association statistique est de type causal sont: la force de l'association; l'existence d'une relation dose-réponse; des observations similaires dans diverses populations; l'indépendance de l'association lorsqu'on prend aussi en compte les autres facteurs de risque; la possibilité de prédiction de l'incidence de la maladie dans diverses populations; et le fait que l'association soit biologiquement plausible.

Les facteurs de risque majeurs de la maladie coronaire selon ces critères sont les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le tabagisme, et le diabète sucré. Les autres facteurs de risque sont l'inactivité physique, l'obésité, un antécédent familial de maladie coronaire, l'âge, le sexe masculin, des facteurs hémostatiques, l'homocystéinémie, la non-consommation d'alcool, et les facteurs psychologiques.

■ L'hypercholestérolémie

La dyslipidémie la plus évidemment associée avec une augmentation du risque de maladie coronaire est l'hypercholestérolémie, en particulier l'augmentation des taux plasmatiques du cholestérol transporté par les LDL. L'association entre hypercholestérolémie et maladie coronaire a été établie dans des études épidémiologiques d'observation et dans des essais thérapeutiques, dont nous donnons quelques exemples.

● Etudes d'observation

Une relation *positive et continue* entre cholestérolémie totale et mortalité par maladie coronaire a été établie, entre autres, dans la cohorte de plus de 350 000 hommes du registre du MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). L'étude dite des sept pays a montré qu'au Japon et dans les pays du pourtour méditerranéen, dans lesquels la consommation de graisses saturées est basse, et la cholestérolémie plutôt basse, la mortalité par maladie coronaire est également basse, par rapport à des pays comme la Finlande ou les Etats-Unis dans lesquels, et la cholestérolémie moyenne et la mortalité par maladie coronaire, sont élevées. De même, dans l'étude Ni-Hon-San, les Japonais vivant aux Etats-Unis avaient, par rapport aux Japonais vivant au Japon, une consommation de graisses et de cholestérol plus élevée, une cholestérolémie plus élevée, et une incidence d'infarctus du myocarde et de décès par maladie coronaire plus élevée.

● Etudes d'intervention en prévention primaire

Dans l'essai LRC – CPPT (Lipid Research Clinics – Coronary Primary Prevention Trial), chez 3806 hommes de 35 à 59 ans, hypercholestérolémiques (cholestérolémie > 2,6 g/l), recevant de la cholestyramine ou un placebo, la baisse de la cholestérolémie a été de 5% dans le groupe placebo et de 13% dans le groupe cholestyramine. La réduction relative du risque d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès par maladie coronaire sous cholestyramine a été de 19%. *C'est depuis la parution de cet essai qu'on dit souvent qu'une diminution de 1% de la cholestérolémie totale entraîne une réduction de 2 à 3% de l'incidence des événements coronaires.*

Dans l'essai de l'Organisation mondiale de la santé, chez plus de 10 000 hommes de 30 à 59 ans, ayant une cholestérolémie dans le tercile supérieur des sujets « testés », recevant du clofibrate ou un placebo, il y a eu, dans le groupe clofibrate, diminution de la cholestérolémie totale de 9%, diminution de l'incidence de la maladie coronaire de 20%, mais augmentation de la mortalité totale, du fait d'une augmentation des décès non cardiovasculaires.

Dans la Helsinki Heart Study, chez 4081 hommes de 40 à 55 ans, dont le cholestérol non HDL était supérieur à 2 g/l, recevant du gemfibrozil ou un placebo, il y a eu, dans le groupe gemfibrozil, diminution de 10% de la cholestérolémie totale, de 35% de la triglycéridémie, augmentation de 11% du cholestérol des HDL. La réduction relative du risque d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès de cause cardiaque sous gemfibrozil a été de 34%.

Dans le récent essai WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), chez plus de 6500 hommes de 45 à 64 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ayant une cholestérolémie des LDL supérieures à 1,5 g/l malgré le régime alimentaire, recevant de la pravastatine ou un placebo, la réduction relative du risque d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès par maladie coronaire sous pravastatine a été de 31%, celle de la mortalité totale a été de 22% ($p = 0,051$). Ce que confirme l'essai AFCAPS[®]TexCAPS avec la lovastatine.

● Etude d'intervention en prévention secondaire

De nombreux essais de régression – ou de non progression – de l'athérosclérose coronaire (appréciée par coronarographie) établissent qu'avec les hypolipidémisants, il y a moindre progression, voire légère régression, de l'athérosclérose.

Dans le Coronary Drug Project, essai du clofibrate chez 1103 sujets, l'incidence des décès de cause coronaire ou des infarctus du myocarde non fatals a été réduite de 9% (NS), sans réduction de la mortalité totale.

L'essai POSCH (Program On the Surgical Control of the Hyperlipidemias) a randomisé 838 hommes et femmes de 30 à 64 ans, ayant eu un infarctus du myocarde, dont la cholestérolémie était supérieure à 2,2 g/l, et qui, soit recevaient le traitement « habituel », soit étaient opérés (dérivation iléale partielle). Après dix ans, la mortalité totale était réduite de 22% (NS) et la mortalité de cause coronaire de 28% (NS) dans le groupe opéré par rapport au groupe non opéré.

Le Lifestyle Heart Trial est un essai chez seulement 48 hommes et femmes de 35 à 75 ans, ayant une maladie coronaire angiographiquement documentée. La prise en charge était

« habituelle » ou intensive (régime végétarien pauvre en graisses; < 10% des calories; arrêt du tabac; « stress management training »; exercice physique). Avec cette dernière, réduction de 91% de la fréquence des épisodes angineux, réduction de 42% de la durée des crises, contre une augmentation de 165% et de 95% dans le groupe « prise en charge habituelle ».

L'essai dit 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) a randomisé 4444 hommes et femmes de 35 à 40 ans, coronariens, dont la cholestérolémie était entre 2,1 et 3,1 g/l après régime alimentaire. Les patients recevaient soit de la simvastatine soit un placebo. Sous simvastatine, il y a eu une baisse de la cholestérolémie de 25% de la cholestérolémie des LDL de 35% de la triglycéridémie de 10%, augmentation de la cholestérolémie des HDL de 8%, réduction (significative) de la mortalité totale de 30%, et de la mortalité de cause coronaire de 42%. Les observations sont du même ordre dans les essais CARE et LIPID avec la pravastatine.

● Cholestérolémie basse et mortalité

Quelques études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de la mortalité pour les cholestérolémies les plus basses. Par ailleurs, dans les premiers essais d'intervention sur la cholestérolémie, il n'y avait pas de diminution de la mortalité totale, malgré la réduction de la mortalité de cause coronaire, ce du fait d'une augmentation de la mortalité de cause non cardiaque.

La définition d'une cholestérolémie basse n'est pas établie, mais la plupart des experts s'accordent sur la valeur de 1,6 g/l. Dans la relation entre cholestérolémie basse et cancer, il semble bien que les cancers précliniques soient plus la cause que la conséquence d'une hypocholestérolémie. On a évoqué le fait qu'une cholestérolémie basse puisse être responsable d'un comportement violent. Lorsque les morts violentes du LRC-CPPT et de l'essai d'Helsinki sont revues, la plupart des patients en cause ne prenaient pas le médicament au moment de leur décès. L'autopsie a retrouvé des taux d'alcoolémie élevés chez plusieurs des sujets. Pour certains sujets, il y avait des antécédents psychiatriques.

● Diagnostic de la dyslipidémie

Dans la plupart des recommandations, la détermination de la cholestérolémie d'une part, et le type et l'intensité de la prise en charge d'autre part, sont conditionnés par le risque *global (ou absolu)* de l'individu. La détermination du risque doit comporter une recherche des divers facteurs de risque, et celle d'une atteinte athéroscléreuse dans les divers territoires, qu'il s'agisse du territoire coronaire, des artères des membres, ou des vaisseaux du cou.

■ Cholestérolémie des HDL bas

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une association inverse entre taux de cholestérol des LDL et incidence de la maladie coronaire. Par exemple, dans l'étude de Framingham, les hommes et femmes ayant une cholestérolémie des HDL < 0,35 g/l avaient une incidence de maladie coronaire huit fois plus grande que celle des hommes et femmes

ayant une cholestérolémie des HDL > 0,65 g/l. Chaque augmentation de la cholestérolémie des HDL de 0,01 g/l est associée avec une diminution du risque de maladie coronaire de 2% chez les hommes et de 3% chez les femmes.

Le taux de cholestérol des HDL est abaissé par le tabagisme, certains médicaments (stéroïdes anabolisants, bêta-bloquants), et par un régime très riche en graisses poly-insaturées. Il n'y a pas de médicament agissant exclusivement sur la cholestérolémie des HDL. La thérapeutique proposée est la modification du style de vie, en particulier le régime alimentaire, l'exercice physique régulier, l'arrêt du tabac, et la réduction de l'obésité si elle existe.

■ Hypertriglycéridémie

Bien que la relation entre triglycéridémie et maladie coronaire ne soit pas aussi bien établie que celle entre cholestérolémie et maladie coronaire, les études épidémiologiques suggèrent que les triglycérides jouent un rôle important dans le déterminisme du risque de maladie coronaire. Dans les études prospectives, les analyses univariées ont établi l'association directe entre taux de triglycérides et incidence de la maladie coronaire, mais l'association est moins forte dans les analyses multivariées, et peut disparaître dans les études qui prennent aussi en compte la cholestérolémie des HDL. Cependant, une méta-analyse de seize études prospectives montre que les triglycérides sont un facteur de risque même après ajustement sur la cholestérolémie des HDL.

■ Elévation de la lipoprotéine Lp(a)

Une relation indépendante entre niveau de Lp(a) et incidence de la maladie coronaire a été mise en évidence dans de nombreuses études, surtout rétrospectives. Mais il faut souligner qu'il n'y a pas de traitement connu de l'élévation de la Lp(a).

Adresse de correspondance :

Pr F. Delahaye
Département de cardiologie
Hôpital cardiovasculaire Louis Pradel
59, Boulevard Pinel
F-69003 Lyon



Références

1. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham J, Mancia G, Pyörälä K with members of the Task Force. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
2. Stamler J, et al. JAMA 1986; 256: 2823-8.
3. Kwiterovitch PO Jr. Am J Cardiol 1998; 82: 13Q-21Q.
4. Hokanson JE, Austin MA. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.
5. Craig WY, et al. Clin Chem 1998; 44: 2301-6.