

médecine/sciences 1996 ; 12 : 243-4

# Le cholestérol et la pression artérielle diastolique et les accidents vasculaires cérébraux : après l'observation de 450 000 personnes pendant 5 à 30 ans

**O**n peut penser que la dernière étude des facteurs déterminant les accidents vasculaires cérébraux (AVC) apporte une réponse solide : elle est le fruit d'une large collaboration internationale avec observation de 45 cohortes d'individus pendant 5 à 30 ans. La plupart des grands groupes ethniques ont été étudiés. Au total, c'est 450 000 individus qui ont été suivis, en moyenne pendant 16 ans, et 13 397 d'entre eux ont eu un AVC, le plus souvent fatal [1].

Deux questions étaient posées : une relation existe-t-elle entre cholestérol sanguin et AVC ? La plupart des études publiées jusqu'alors n'en avaient pas montrée, mais aucune certitude ne s'était imposée. La deuxième question concernait le rôle de la pression artérielle diastolique dans la survenue des AVC : celui-ci est bien connu, mais il était intéressant d'analyser l'effet de l'âge du sujet dans cette relation. Seule, la méta-analyse des résultats de très nombreux investigateurs pouvait permettre de dégager une réponse claire car les AVC sont rares avant 45 ans.

## Cholestérol

Après correction pour l'étude (une des 45 cohortes), le sexe, l'âge, la pression artérielle diastolique, les antécédents coronaires, on ne trouve aucune association significative entre le cholestérol total et le risque d'AVC : chaque élévation du cholestérol de 1 mmol/l multiplie le risque d'AVC par 0,98. Dans cette étude, on n'a pas pris en compte les différents types d'AVC, c'est-à-dire les accidents occlusifs ou les accidents hémorragiques. Une association positive entre cholestérol et accident occlusif pourrait masquer une association négative avec un accident hémorragique. Mais l'absence totale de relation générale entre cholestérol et AVC ne laisse pas présager d'association forte, importante pour la détermination d'une politique de santé publique de prévention des AVC. Il faut rappeler que l'essai 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) sur les effets de l'abaissement du cholestérol sur la mortalité avait montré un abaissement très intéressant des maladies cardiaques, mais aucun effet sur l'incidence des AVC (*m/s n° 2, vol. 11, p. 293*) [2]. En revanche, lorsqu'on examine les résultats par tranche d'âge au moment

du dépistage, une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du risque d'AVC avec l'élévation du cholestérol apparaît chez les sujets dépistés pour hypercholestérolémie avant 45 ans (*figure 1*). La signification de ce résultat n'est cependant pas clairement établie dans la mesure où il s'agit de l'analyse d'un sous-groupe déterminé *a posteriori*.

## Pression artérielle diastolique

Il s'agit là du facteur de risque majeur, connu depuis longtemps, de l'AVC. Toutes populations confondues, le risque augmente de 80 % pour chaque élévation de 10 mmHg de la pression diastolique. Le risque d'AVC associé à l'élévation de la pression diastolique varie de façon très importante avec l'âge (*figure 2*) ; multiplié par 10 entre les individus à la pression la plus basse et la pression la plus élevée, chez les sujets dépistés avant 45 ans, il n'est plus que doublé chez les sujets dépistés après 65 ans. Cela dit, quelle que soit la tranche d'âge considérée, ce facteur de risque est toujours extrêmement significatif ( $p < 0,001$ ) et indépendant de la présence de troubles cardiaques ■

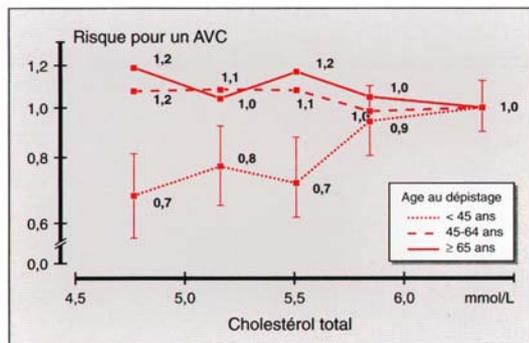


Figure 1. Relation entre le risque d'AVC et la cholestérolémie en fonction de l'âge. Le risque « absolu » est ajusté pour l'étude, le sexe, la pression artérielle diastolique, les antécédents coronaires et le groupe ethnique en utilisant la méthode de régression de Poisson, fondée sur le modèle dit à effets fixes [3]. L'intervalle de confiance, indiqué par les barres, est de 95 %.

## RÉFÉRENCES

- Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995 ; 346 : 1647-53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994 ; 344 : 1383-9.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research II : the design and analysis of cohort studies*. Lyon : publications scientifiques de l'IARC, 1987.

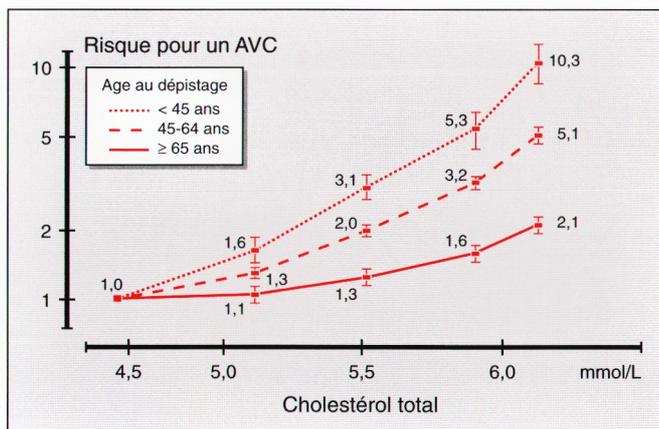


Figure 2. **Relation entre le risque d'AVC et la pression artérielle diastolique, en fonction de l'âge.** Le risque « absolu » est ajusté pour l'étude, le sexe, la pression artérielle diastolique, les antécédents coronaires et le groupe ethnique en utilisant la méthode de régression de Poisson, fondée sur le modèle dit à effets fixes [3]. L'intervalle de confiance, indiqué par les barres, est de 95 %.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Hypercholestérolémie et statines.** Au cours des dernières années, un progrès thérapeutique majeur a eu lieu concernant le traitement des hypercholestérolémies avec la mise au point des statines, inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, une enzyme engageant de façon irréversible la synthèse du cholestérol à partir des dérivés du cycle de Krebs. Nous avons rapporté il y a un an l'essai thérapeutique 4S (*m/s n° 2, vol. 11, p. 293*), concernant l'effet de la simvastatine sur la réduction du cholestérol et la mortalité-morbidité de sujets ayant une maladie cardiovasculaire. Très positif, il montrait une baisse de la mortalité sur 5 ans de 30 %, toutes causes confondues, et de 42 % pour les causes cardiovasculaires. Récemment le *New England Journal of Medicine* a publié les résultats de l'essai thérapeutique écossais sur la prévention par la pravastatine des accidents vasculaires chez les hommes d'âge moyen hypercholestérolémiques [1] : à la différence de l'essai 4S, les sujets enrôlés (6 595, suivis pendant 4,9 ans) ne présentaient pas pour la grande majorité de maladie cardiovasculaire avérée ; il s'agissait d'hommes de 45-65 ans hypercholestérolémiques (4 mmol/l < LDL-cholestérol < 6 mmol/l). Les résultats sont là encore très signifi-

cants : réduction de 20 % du cholestérol total, de 26 % du LDL-cholestérol, de 12 % des triglycérides et augmentation de 5 % du HDL-cholestérol, sans effets secondaires. La mort par maladie cardiovasculaire et les infarctus du myocarde non létaux ont été réduits de 31 %, avec une baisse de 37 % des pontages coronaires, équivalente chez les sujets à risque coronarien (16 %) et les sujets indemnes (84 %) au début du traitement. L'effet protecteur s'est fait sentir dès la première année, à la différence de ce qui était observé dans les essais thérapeutiques concernant les clofibrates, le régime alimentaire ou les résines (cholestyramine) dans lesquels la baisse du cholestérol était beaucoup moins importante et l'effet protecteur perceptible seulement après 3-4 années de traitement. Il est possible, en outre, que les statines améliorent rapidement la vasorelaxation dépendante de l'endothélium ; le « méga » essai thérapeutique en cours sur les statines permettra peut-être de comprendre les mécanismes d'action précoce. Ces essais thérapeutiques, outre leur intérêt biomédical évident, posent un problème d'économie de la santé : le nombre d'hommes hypercholestérolémiques dans la population générale est considérable, et ils bénéficieraient

statistiquement d'un traitement à vie par les statines comme le montre cet essai qui complète l'essai 4S sur les coronariens. En Grande-Bretagne, le taux de survie à dix ans des hommes de 55 à 65 ans est de 87 % ; la maladie coronarienne est responsable de 36 % des décès, et cet essai montre qu'un tiers de ces décès pourrait être évité ; on peut estimer abaisser le nombre de décès de 9 et d'infarctus non fatals de 20 pour 1 000 individus de cette tranche d'âge traités avec une statine pendant 5 ans. Le coût annuel du seul traitement est compris entre 30,000 et 45,000 francs par personne. La question se pose donc aux économistes de limiter le traitement préventif aux sujets les plus à risques, c'est-à-dire ceux dont la cholestérolémie est supérieure à 6,5 mmol/l, malgré le bénéfice évident déjà noté pour les hypercholestérolémies de moindre gravité [2]. Dernière réflexion : on voit apparaître dans la littérature scientifique médicale de plus en plus fréquemment le point de vue des économistes de la santé dans des articles de réflexion sur les progrès thérapeutiques... l'air du temps !

[1. Shepherd J, et al. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1301-7.]

[2. Oliver MF. *Lancet* 1995 ; 346 : 1378-9.]