



Le risque cardio-vasculaire : un nouvel outil de décision dans la prévention cardio-vasculaire

Des outils existent pour estimer de façon globale le risque cardio-vasculaire de chaque patient. Ils sont peu connus et insuffisamment utilisés, aboutissant à une prévention mal adaptée et coûteuse.

Les chiffres entre crochets renvoient aux références p. 50.

Philippe Giral
Médecin
Xavier Girerd

Professeur de thérapeutique,
Unités de prévention cardio-vasculaire,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris 13

Les maladies cardio-vasculaires sont les premières causes de mortalité en France et dans les pays industrialisés. Depuis la mise évidence d'une relation entre certains paramètres (tabac, cholestérol, pression artérielle) et l'apparition de maladies cardio-vasculaires, il est donc possible de différencier les individus (les patients) en fonction de ces paramètres. Leur combinaison permet d'estimer un risque cardio-vasculaire pour chacun.

De l'approche par facteur de risque à l'approche par l'estimation globale du risque cardio-vasculaire

Il existe deux termes qui peuvent être définis : tout d'abord le terme de risque et celui de maladies cardio-vasculaires ; en effet le terme le plus approprié serait celui de « les risques de maladies cardio-vasculaires ».

On entend par maladies cardio-vasculaires un ensemble de maladies qui concernent avant tout les artères et les organes qui sont irrigués par ces artères.

Trois territoires sont principalement touchés par les maladies cardio-vasculaires :

- le territoire des artères coronaires dont l'occlusion est responsable d'infarctus du myocarde,
- le territoire des artères à visée cérébrale dont l'occlusion est responsable d'accidents vasculaires cérébraux,
- le territoire des artères des membres inférieurs dont la sténose est responsable d'artérite.

La majorité des études épidémiologiques des maladies cardio-vasculaires ont concerné les maladies en rapport avec les artères coro-

naires et l'on parle alors de coronaropathie ou de cardiopathie ischémique. Ces appellations recouvrent des événements cliniques comme l'infarctus du myocarde, la mort par infarctus, l'angine de poitrine, l'angor, l'angor stable, l'angor instable, la mort subite. Dans ce type d'études on comptabilise le nombre d'événements coronariens définis préalablement. D'autres études centrées sur l'accident vasculaire cérébral dénombrent les accidents vasculaires cérébraux en fonction de leur type (ischémique ou hémorragique), de leur durée (accident ischémique transitoire) et du caractère fatal ou non.

Il existe aussi des critères composites qui résultent de l'étude des accidents coronariens, vasculaires cérébraux et des actes réalisés (dilatation, angioplastie, pontage...) au niveau des artères. Bien évidemment, ces critères doivent être précisés au préalable lors de la mise en place de l'étude épidémiologique ou de l'étude d'intervention. En général, la standardisation de ces événements est effectuée avec la classification internationale des maladies (CIM 10).

Il est aussi nécessaire de différencier la mortalité et la morbidité. La mortalité comptabilise uniquement les décès cardio-vasculaires et la morbidité comptabilise la survenue d'un ensemble d'événements cardio-vasculaires répertoriés au préalable. Ces différences ne sont pas négligeables car le risque de décès est inférieur au risque de maladie et il existe donc des estimations de risque qui peuvent être basées sur la morbidité ou sur la mortalité. Ces deux variables, morbidité et mortalité, ont une importance différente pour les médecins alors qu'il n'y a pas de différence du

point de vue épidémiologique car il s'agit d'un simple dénombrement. Le médecin est plutôt centré sur la survenue des événements cardio-vasculaires quels qu'ils soient, alors que l'épidémiologiste souhaite recueillir des données robustes et il est souvent plus simple, grâce aux données de l'état civil, d'avoir des résultats sur la mortalité, encore que la cause de la mort ne soit pas toujours exacte sur les registres.

La définition du risque

Si on se réfère à celle qui est donnée par l'Inserm, il s'agit : «*de la probabilité qu'un sujet développe une maladie donnée pendant une période déterminée*». De façon plus générale, le risque est défini par les aléas de la manifestation d'un phénomène (il s'agit ici de maladies ou de symptômes) qui est associé à des dommages (fonctionnels et/ou organiques). Le risque fait partie du langage courant, surtout lorsqu'il s'agit d'assurance vis-à-vis du risque d'accident de voiture ou d'accident domestique. Ce parallèle permet de mieux comprendre la notion de risque appliquée à la médecine. Le risque d'accident est différent entre les individus et, entre ces mêmes individus, il existe des différences de risques, en fonction du véhicule qu'ils conduisent par exemple. Pour être plus clair, si vous avez un permis de conduire depuis moins d'un an, le risque d'accident est plus important et il l'est encore plus si la voiture a des pneus lisses. Ne parlons pas du risque de la conduite des aveugles (cela peut faire rire ou pleurer, mais certains patients hypertendus, diabétiques et dyslipidémiques qui ont fait un infarctus et qui ont une artérite des membres inférieurs, lorsqu'ils continuent de fumer et qu'ils refusent de modifier leur mode de vie, présentent un risque de récurrence cardio-vasculaire équivalent au risque d'accident de voiture d'un aveugle au volant!).

Le risque cardio-vasculaire se définit donc comme la probabilité de survenue d'une maladie cardio-vasculaire à un moment donné ou pendant un intervalle de temps. Ce risque peut être exprimé sous plusieurs formes.

- **Risque absolu** : probabilité de survenue d'une maladie cardio-vasculaire à un moment donné ou sur un intervalle de temps (cinq, dix ans) pour un individu (patient) donné. Ainsi 20 % sur dix ans, signifie que le sujet a une chance sur 5 faire un infarctus du myocarde dans les dix ans. Cette limite de 20 % est importante car elle définit un niveau de risque au-delà duquel on considère sérieux le risque de maladie cardio-vasculaire. Un

risque inférieur à 5 % sur dix ans correspond à un risque faible. Entre ces deux limites, le risque est dit intermédiaire, et c'est dans cette catégorie de risque qu'il peut être intéressant d'utiliser des variables complémentaires afin de préciser le risque.

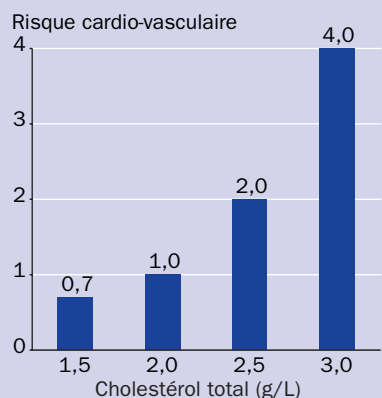
- **Risque relatif** : c'est le rapport entre la survenue d'une maladie cardio-vasculaire à un moment donné sur un intervalle de temps donné et la probabilité de la même maladie dans le même intervalle de temps chez un sujet de même âge et du même sexe sans facteur de risque associé. Le risque relatif mesure l'intensité du lien entre le facteur de risque et la maladie. Ce risque est déduit de l'étude des études de suivi de cohorte. En fait, comme il existe une relation linéaire entre le cholestérol et l'infarctus, plus le cholestérol est élevé, plus le risque d'infarctus est élevé [1]. Pour le risque relatif, il faut fixer une norme et estimer la probabilité de la maladie en fonction du taux (figure 1).

- **Risque attribuable** : le risque attribuable à un facteur de risque donné est la différence entre les taux d'incidence d'une maladie cardio-vasculaire dans deux populations dont l'une est exposée au facteur de risque et l'autre pas. Il reflète l'excès de risque qu'entraîne l'exposition au facteur de risque qui est exprimée suivant deux modalités présent ou absent. Elle permet de définir la part du risque observé qui disparaîtrait si le facteur de risque n'existait pas.

Deux autres termes sont indissociablement

figure 1

Exemple de formulation du risque lié au taux de cholestérol



Par rapport à une norme fixée à 2 g/l dont le risque est défini comme l'unité [1], le risque est doublé pour un taux de 2,5 g/l, quadruplé pour un taux de 3 g/l et est diminué d'un tiers pour un taux de 1,5 g/l.

liés à la notion de risque cardio-vasculaire, il s'agit d'une part de la prévention et d'autre part des facteurs de risque.

- La prévention cardio-vasculaire utilise un certain nombre d'interventions [2] dont l'efficacité a été démontrée afin de diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires : par exemple, le fait de stopper la consommation de cigarettes est associé à une diminution des maladies cardio-vasculaires. En général, la prévention cardio-vasculaire porte sur les facteurs de risque.

- Les facteurs de risques sont des variables dont les études ont montré qu'il existait un lien direct entre ces variables et l'apparition des maladies cardio-vasculaires. En effet, une grande partie des maladies cardio-vasculaires est liée à l'athérosclérose qui est une maladie des artères de moyen et de gros calibres. Cette maladie entraîne progressivement une obstruction de la lumière artérielle, qui peut aboutir à l'occlusion artérielle. Les manifestations de l'athérosclérose sont en rapport avec la diminution de l'irrigation sanguine de l'organe et peuvent se manifester par une angine de poitrine, par exemple lorsque les artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque sont sténosées. La recherche étiologique de l'athérosclérose a permis de montrer que la survenue des manifestations cliniques (les maladies cardio-vasculaires) était associée à plusieurs variables (les facteurs de risque), permettant de suggérer une étiologie multifactorielle de la maladie. Un facteur de risque se définit donc comme une variable qui est associée à un risque de survenue d'un événement. Il s'agit donc ici d'une variable clinique ou paraclinique (biologique par exemple) qui est associée à la survenue d'une maladie cardio-vasculaire. Dès maintenant il faut différencier facteur et marqueur. Un marqueur de risque peut « passivement » être associé à une maladie sans qu'il permette de prédire vraiment son déroulement ; pour parler de facteur, il doit exister une relation entre la maladie et le facteur, et la modification de ce dernier doit influencer le risque de survenue de la maladie. Cette notion débouche sur la notion de facteur de risque modifiable et facteur de risque non modifiable (dit constitutionnel). D'autres critères (parfois évidents) sont nécessaires pour préciser l'association : la temporalité (le facteur doit précéder l'événement!), la cohérence de la relation dans les études, qu'elles soient cliniques ou expérimentales (l'hypercholestérolémie induite chez l'animal entraîne l'apparition d'athérome). Enfin, il n'est possible de mettre



en évidence que des facteurs de risque que l'on recherche spécifiquement (on ne peut mettre en évidence le rôle du cholestérol que s'il est dosé chez les sujets étudiés!). Ainsi, au fil des années avec le perfectionnement des dosages et des techniques, la liste des facteurs de risque s'est allongée et s'est modifiée en fonction des résultats des différentes études : par exemple, les triglycérides étaient considérés comme un facteur de risque, mais lorsque l'on étudie conjointement le HDL-cholestérol, la responsabilité des triglycérides en tant que facteur de risque n'est plus évidente, sauf dans certains sous-groupes de sujets étudiés. La liste des facteurs de risque proposée peut donc évoluer avec les résultats des études. Néanmoins dans la plupart de celles-ci, même les plus récentes, les quatre facteurs de risque classiques : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, tabagisme, diabète, restent toujours impliqués dans la survenue des maladies cardio-vasculaires.

Les facteurs de risque non modifiables sont le sexe et l'âge. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose débutent en général après la quatrième décennie chez l'homme et après la cinquième décennie chez la femme. Il existe donc une différence de dix ans entre l'homme et la femme qui est protégée jusqu'à la ménopause. La notion d'histoire familiale (les antécédents familiaux) est importante et le bilan de risque cardio-vasculaire doit tenir compte des maladies cardio-vasculaires et de l'âge de survenue pour l'ensemble des membres de la famille. Il s'agit de la première étape qui permet de faire des études génétiques.

Les facteurs de risque modifiables sont des variables clinicobiologiques, propres à un patient, qui peuvent être modifiées par une intervention. Cette dernière peut être une modification du mode de vie ou un traitement médicamenteux. Plusieurs études importantes ont permis de démontrer l'existence d'une corrélation nette, positive et continue entre le taux de cholestérol sérique, le niveau de pression artérielle et la morbidité cardio-vasculaire. Elles ont aussi démontré que les sujets diabétiques et fumeurs présentaient un risque accru de pathologies cardio-vasculaires. Une des premières études à rapporter ces associations a été l'étude de Framingham, débutée en 1949, d'une durée de vingt-quatre ans portant sur 6 000 habitants de Framingham dans l'état du Massachusetts (États-Unis d'Amérique). L'étude de Framingham [4] a constitué un jalon essentiel dans le domaine de la recherche épidémiologique, et c'est en

grande partie suite à celle-ci que la notion de facteur de risque associé à un accroissement de la fréquence de manifestations cliniques d'origine vasculaire a été proposée. Une des études les plus importantes par le nombre de sujets étudiés a été la « Multiple Risk Factor Intervention Trial » (MRFIT), qui portait sur 361 000 hommes lors de la sélection initiale, elle a aussi montré que l'incidence de la morbidité cardio-vasculaire était liée au taux de cholestérol et à la pression artérielle [1]. En fait l'ensemble des études épidémiologiques réalisées dans plusieurs pays (y compris l'Europe et la France dans l'étude Monica) concordent entre elles et confirment que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et le diabète sont associées à une augmentation de la morbidité cardio-vasculaire d'origine athéromateuse [4].

La prévention cardio-vasculaire emploie des mesures (interventions thérapeutiques) dont l'efficacité a été démontrée. Le choix des interventions repose sur deux approches complémentaires : la plus ancienne est une approche par facteur de risque [5], l'autre utilise l'estimation du risque (global) de maladies cardio-vasculaires. La pratique la plus courante actuellement en France est celle qui cible un facteur de risque diagnostiqué soit :

- après un événement clinique correspondant à une maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, par exemple), il s'agit alors de prévention secondaire pour éviter la récurrence;
- ou lors de dépistage de ce facteur de risque (prévention primaire) afin justement d'éviter la survenue de l'infarctus. C'est la situation la plus fréquente dans les pays riches.

Dans ces conditions, un traitement agissant sur le facteur de risque identifié est donné à un patient car le niveau de son facteur de risque est au-dessus des seuils de normalité; par exemple, on prescrit un régime et un hypocholestérolémiant à un patient ayant un taux de cholestérol au-dessus de la norme, même chose pour la pression artérielle. Cette approche est plutôt réductrice, avec une définition binaire du facteur de risque alors que la relation entre le facteur de risque et le risque cardio-vasculaire est continue et linéaire (plus votre taux de cholestérol, ou plus votre pression artérielle, est élevé et plus le risque cardio-vasculaire est important). D'autre part, le choix de la normalité et/ou du seuil d'intervention est arbitraire, car il n'existe aucun niveau qui annule totalement le risque.

L'estimation du risque cardio-vasculaire

L'approche utilisant une estimation du risque cardio-vasculaire, permet de hiérarchiser tous les individus en fonction de leur risque et de focaliser les interventions sur ceux qui sont les plus à risque. Des modèles statistiques validés dans des études épidémiologiques (comme celle de Framingham) permettent une estimation satisfaisante de la répartition du risque dans plusieurs populations [6-9]. Ces modèles intègrent les valeurs exactes de certains paramètres (le taux de cholestérol, le niveau de pression artérielle, l'âge) et éliminent l'approximation de la binarité de l'approche par facteur de risque. De plus, les études d'intervention visant à diminuer le risque cardio-vasculaire ont aussi validé le principe que plus le sujet présente un risque d'événement cardio-vasculaire important, plus ce risque peut être diminué par l'intervention. Les très nombreuses études thérapeutiques ont bien montré que la réduction relative du risque par l'intervention (le traitement) était constante, ce qui signifie par exemple que pour un risque absolu cardio-vasculaire de 30 %, une réduction du tiers de ce risque correspond à une réduction de 10 %, alors qu'elle ne sera que de 1 % pour un risque absolu de 3 %. L'autre intérêt de cette approche « globale » est que la modification d'un des paramètres de l'estimation de risque quel que soit le niveau de ce paramètre doit être accompagnée par une réduction du risque. Par exemple, la baisse du cholestérol chez des patients normocholestérolémiques à haut risque cardio-vasculaire est accompagnée d'une réduction des événements similaire à celle obtenue chez des patients hypercholestérolémiques. Cela signifie que lorsque vous présentez un risque cardio-vasculaire élevé, la notion d'hypercholestérolémie est relative et que toute intervention diminuant votre taux de cholestérol (qui pourrait être considéré comme normal) va diminuer votre risque de maladie cardio-vasculaire; cela a bien été prouvé chez des patients qui ont fait un infarctus ou qui sont diabétiques ou hypertendus, avec un taux de cholestérol dit normal [10] dont malgré tout l'abaissement par un traitement spécifique est associé à une diminution des infarctus!

A contrario, chez certains patients hypercholestérolémiques avec un risque cardio-vasculaire bas, le nombre d'événements évités est faible (tableau 1).

Cela signifie qu'il faut intégrer la prise en charge des patients et adapter son intervention en fonction du risque cardio-vasculaire. On

tableau 1

Relation entre le taux de cholestérol et le risque cardio-vasculaire à dix ans

Juliette et Jacques ont le même âge et le même taux de cholestérol, pourtant leur risque cardio-vasculaire à dix ans, calculé par la formule de Framingham, donne une différence de 1 à 10. Dans le cas du patient (Jacques), la baisse relative de 30 % du risque, soit une baisse du 10 % du risque calculé, est importante et significative et justifie une intervention thérapeutique. Par contre pour la patiente (Juliette),

la baisse de 30 % du risque, soit 1 % du risque calculé est faible et négligeable et ne justifie pas un traitement ! Bien évidemment, les différences au niveau d'une population et les implications en termes de santé publique sont énormes. Mais en ce qui concerne ces deux patients, ils sont hypercholestérolémiques et ils ont le même âge et, dans une approche stricte binaire du facteur de risque, ils devraient bénéficier du même traitement.

	Jacques	Juliette
Âge	52	52
Taille/poids	1,72/84	1,68/71
Glycémie	1,1	0,9
Pression artérielle (PAS/PAD)	152/92	118/72
Cholestérol total	2,85	2,85
Triglycérides	2,15	0,85
HDL-cholestérol	0,38	0,75
Tabagisme	+	-
Risque cardio-vasculaire à 10 ans	30	3

ne traite pas une hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie pour faire baisser les chiffres, mais pour abaisser le risque de maladie cardio-vasculaire du patient. Aussi faut-il raisonner en termes de risque cardio-vasculaire global et donc agir sur certains paramètres (taux de LDL-cholestérol, niveau de pression artérielle, glycémie, consommation tabagique) qui sont les déterminants de la maladie athéromateuse. Il faut donc quantifier le risque vasculaire d'un patient et, en fonction de ce risque, le niveau d'intervention et les objectifs sont différents car les facteurs de risque semblent agir de manière synergique. On ne traite pas un chiffre parce qu'il est au-dessus des normes de dépistage. Les bornes qui sont utilisées dans le cadre du dépistage pour une population ne sont certainement pas les mêmes pour traiter un individu en particulier. L'estimation du risque emploie des formules et celle qui est la plus utilisée est l'équation de Framingham, mais une équation établie à partir de l'enquête allemande [11] réalisée dans la région de Munster (PROCAM) donne des résultats équivalents tout comme la formule Score [12, 13] qui intègre des modulations entre les régions car il existe des gradients de morbidité. Ces équations ont une grande valeur puisque quand on compare les 20 % de sujets qui ont les résultats les meilleurs aux 20 % qui ont les résultats les plus élevés, il apparaît que le nombre d'accidents coronaires passe de 1 à 20. Ces formules sont donc un remarquable instrument pour sélectionner le sujet

à risque et leur utilisation systématique est recommandée par de nombreuses sociétés savantes. Des recommandations sont en cours en France afin de proposer ce type d'approche. Les dernières recommandations pour l'hypercholestérolémie datent de l'année 2000, elles sont en cours d'actualisation [14, 15].

Même si, dans notre société, cette approche objective du risque est nécessaire, elle n'est pas sans poser de problèmes pour la médecine quotidienne basée sur la relation singulière médecin-patient. En effet, cette approche médicale basée sur le risque est fondamentalement différente de la médecine basée sur des symptômes reliés à des anomalies fonctionnelles ou organiques. Il s'agit d'une approche probabiliste qui relie des facteurs dits de risque et l'apparition (l'incidence) d'une maladie [16]. De plus, la survenue de la maladie est définie en termes de moyenne par rapport à une population donnée, l'application à un individu résultant d'une extrapolation. Il s'agit en fait de la contradiction fondamentale de la santé publique par rapport à la médecine pratique; à savoir que si l'on annonce à un patient qu'il a 20 % de risques de faire un infarctus du myocarde, cela ne signifie pas qu'il ne fera que 1/5 d'infarctus car pour lui en tant qu'individu il est (100 %) où il n'est pas malade (0 %). En parallèle de ces risques calculés (mathématiques) résultant d'études de population, il existe un risque ressenti qui peut inverser totalement les valeurs. Le médecin face au patient doit quotidiennement résoudre cette contradiction : faut-il traiter le

risque calculé « mathématique » de patients et ne pas se soucier du risque ressenti et ainsi ne pas soulager le mal de vivre d'un patient ou faut-il traiter le symptôme du patient, en rapport avec le risque ressenti et ne pas être mathématiquement efficace en termes de réduction du risque? C'est l'opposition entre l'épidémiologie basée sur des études de population et l'individualité du patient appréciée par le dialogue singulier qu'il a avec le médecin. Ce n'est pas parce qu'un taux de cholestérol ou un niveau de pression artérielle sont « normalisés » suivant des recommandations (qui changent souvent) que le risque ressenti par le patient (ou son médecin) est normalisé. Il le sera d'autant moins que le risque est aussi dépendant du mode de vie du patient, dont l'amélioration dépend de son bien-être. La parabole est toujours la même quand les grands décideurs, qui prennent des décisions de santé publique, sont malades, les statistiques qui leur ont permis de décider ne sont plus valables, emportées par leurs symptômes qu'ils ne maîtrisent pas. Toute la médecine moderne est et sera de plus en plus un compromis entre des données statistiques de population et des données individuelles, et le paradoxe est celui d'une médecine quotidienne que l'on souhaite centrée sur le patient, mais dont les critères d'efficacité sont centrés sur des statistiques de population basées sur des événements et non sur le bien-être. Les décisions sont centrées sur des statistiques de population qui ne sont jamais adaptées à une symptomatologie individuelle. Il existe une hypocrisie certaine à dire que l'offre est illimitée en souhaitant que la demande reste raisonnable alors que c'est l'inverse en réalité : l'offre est limitée et la demande illimitée, car tout le monde veut vivre le plus longtemps possible, ne pas être malade ...

Conclusion

Il existe des outils efficaces et validés d'estimation du risque cardio-vasculaire, mais ces outils résultent d'une approche épidémiologique et leur utilisation par le médecin reste encore insuffisante. Cela signifie que, pour prévenir de la façon la plus rentable en termes de vies sauvées, les maladies cardio-vasculaires, il va être nécessaire d'éduquer et les médecins et les patients au travers de réseaux multidisciplinaires et interactifs. L'anarchie actuelle de la formation médicale continue, la pression commerciale énorme des laboratoires pharmaceutiques, qui sont aussi les seuls à proposer de réelles innovations thérapeutiques, rendent difficile une mise en place cohérente.



D'autant plus qu'il revient au politique de décider du niveau de la prise en charge, car il n'y a aucune limite. À partir de quel niveau décide-t-on que la baisse du cholestérol (ou de pression artérielle) n'est plus rentable en termes du coût de vie sauvée? L'absence de prise de position et le retranchement derrière l'avis d'experts manipulés ne fait qu'accroître

le flou de la prise en charge et l'augmentation des dépenses. Cette démagogie aggravée par les médias aboutit à dépenser des sommes astronomiques pour éviter l'encéphalite de la vache folle pour quelques cas unitaires alors que le tabac continue de tuer 60 000 personnes par an en France et que l'incidence de l'obésité chez les enfants est en train d'ex-

ploser. Les maladies cardio-vasculaires restent et resteront la première cause de mortalité en France. Il existe des instruments fiables qui permettent une prise en charge adaptée des patients. À quand la mise en place d'une réelle politique de prévention des maladies cardio-vasculaires?

Références

1. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality : implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986 ; 2 : 933-939.
2. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM *et al.* Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors : the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000 ; 102 : 1893-900.
3. Anderson KM, Wilson WF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991 ; 83 : 356-62.
4. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001 ; 286 : 180-7.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 ; 97 : 1837-47.
6. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M *et al.* Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 880-90.
7. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB *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 : 1903-11.
8. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for Northern European population? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999 ; 81 : 40-6.
9. Laurier D, Chau NP, Cazelles B, Segond P. Estimation of chd risk in a French working population using a modified Framingham model. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 : 1353-64.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 7-22.
11. 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 : 310-5.
12. Conroy RM, Pyorala K, Sans S, Menotti A, De Backer G, Ducimetière P. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 987-1003.
13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J. 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. Executive summary. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1601-10.
14. Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des Produits de Santé. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. AFSSAPS ; 2000.
15. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Anaes ; 2000.
16. Dréau H, Colombet I, Degoulet P, Chatelier 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.

Prévention des maladies cardio-vasculaires : multifactorielle et multisectionnelle ?

Mieux maîtriser la réduction des risques cardio-vasculaires est un objectif. Mais on ne peut ignorer d'autres facteurs liés à l'environnement social : travail, inégalité, niveau socioprofessionnel...

Les chiffres entre crochets renvoient aux références p. 55.

Thierry Lang

PU-PH, département d'épidémiologie et de santé publique, Inserm U558, Faculté de Médecine, Toulouse

Aborder la prévention des maladies cardio-vasculaires suppose de préciser le cadre dans lequel on se situe. La prévention primaire d'une maladie implique que l'on réduise le niveau de ses facteurs de risque. L'approche la plus connue consiste à identifier les patients à haut risque de pathologie cardio-vasculaire et à réduire, voire supprimer le niveau de leurs facteurs de risque, tels qu'une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie ou un tabagisme. Cette approche ne devrait pas, d'un point de vue collectif, masquer deux autres approches.

D'une part, la prévention primaire des maladies cardio-vasculaires par le traitement des patients à haut niveau de facteurs de risque ne devrait pas occulter le fait que ces facteurs de risque peuvent eux-mêmes faire l'objet d'une prévention primaire dans l'ensemble de la population. La prévalence de l'hypertension artérielle ou des hyperlipémies sont des valeurs qui peuvent évoluer et faire l'objet de politiques de santé publique. L'augmentation de la fréquence de l'obésité est un exemple dans un sens défavorable de ces évolutions historiques, liées aux évolutions sociétales. Cette prévention primaire des maladies cardio-vasculaires, par la prévention primaire de leurs facteurs de risque est une stratégie de long terme.

D'autre part, de nouveaux facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires ont été identifiés durant ces deux dernières décennies, qui concernent des secteurs extérieurs au système de santé *stricto sensu*. Ils s'agit du travail, de l'emploi ou encore des relations sociales, ce qui pose la question de l'intersectorialité de la prévention des maladies, notamment cardio-vasculaires.

Pathologies cardio-vasculaires et facteurs de risque : un ensemble hétéroclite *Les pathologies cardio-vasculaires*

Les maladies cardio-vasculaires concernent surtout les personnes âgées, mais elles sont également en France, chez les hommes et chez les femmes, la troisième cause de mortalité prématurée, avant 65 ans. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la première cause de handicap en France. Un traitement efficace de ces AVC est donc une activité de prévention secondaire et tertiaire importante du point de vue de la collectivité, mais nous nous limiterons dans ce texte à la prévention primaire. Un préalable pour analyser la consommation dans le domaine des maladies cardio-vasculaires est de préciser l'ensemble auquel il est fait référence. Cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires et insuffisance cardiaque, qui représentent les trois quarts des décès d'origine cardio-vasculaire dominant le paysage de ces maladies qui comprennent l'ensemble des cardiopathies auxquelles s'ajoutent les maladies cérébrovasculaires. Elles ne représentent pas l'ensemble des maladies de l'appareil circulatoire, puisqu'il faut y ajouter les artérites des membres inférieurs et maladies veineuses dont l'épidémiologie et la prise en charge sont mal connues. Le terme de cardiopathies ischémiques inclut les malformations congénitales à l'origine de l'ischémie cardiaque, mais correspond principalement aux maladies coronariennes (infarctus du myocarde, angine de poitrine et angor instable). En pratique, maladies coronariennes et cardiopathies ischémiques s'emploient indifféremment.



Les facteurs de risque

Du point de vue des méthodes de prévention, trois approches des facteurs de risque peuvent être distinguées. Un premier groupe de facteurs de risque cardio-vasculaire est classique. Il fait l'objet d'une activité identifiable par le système de soins, comprenant dépistage, prise en charge thérapeutique au long cours et prescription médicamenteuse. Ces facteurs de risque définissent une prévention que l'on pourrait qualifier de médicale, qui porte pour l'essentiel sur les sujets à haut risque de maladies cardio-vasculaires. Dans ce cadre, on peut regrouper l'hypertension artérielle (HTA), l'hypercholestérolémie, l'obésité, le tabagisme, le diabète sucré et la sédentarité [1]. Elle consiste à dépister des personnes dont le niveau de facteurs de risque est suffisamment élevé pour justifier une intervention, le plus souvent médicamenteuse, et tenter de réduire le niveau de risque (HTA, hyperlipémies) ou le supprimer (dépendance à la nicotine). Cette première approche, dite du haut risque, est la plus développée dans notre pays, malgré ses limites. Face aux mêmes facteurs de risque, une approche alternative consiste à utiliser le fait que la relation entre la morbidité et la mortalité des maladies cardio-vasculaires et le niveau des facteurs de risque est de type dose-effet, sans effet seuil, dans les limites de la courbe connue. Dans ces conditions, il est utile de réduire, même très modestement, le niveau de risque de chaque individu de la population, même si son risque cardio-vasculaire est peu élevé. Le bénéfice pour un individu est faible, mais réduire modestement le risque dans la population générale produit un effet collectif important. Cette approche, dite « de population générale », est bien illustrée par le PNNS, qui propose de compléter le traitement des hypertendus dépistés par une intervention sur l'ensemble de la population, hypertendue ou non, visant à réduire de 20 % la consommation de sel de chacun d'entre nous. On peut enfin ajouter une prévention non médicalisée, qui porte sur des facteurs de risque qui sortent du champ de la santé et des comportements de santé. Ces facteurs de risque, d'ordre psychosocial, pourtant considérés comme des cibles d'une politique de santé publique dans d'autres pays (Suède, Grande-Bretagne), sont documentés dans la littérature scientifique et peu connus en France. Ils concernent les conditions de travail, les revenus, les conditions de socialisation, d'isolement social. Pourtant, ces facteurs jouent un rôle considérable dans la

prévention des maladies cardio-vasculaires, puisque l'élévation du risque dont ils sont responsables est du même ordre de grandeur que celle des risques plus conventionnels tels que l'HTA, le tabagisme ou l'hyperlipémie, comme le souligne dans une revue de la littérature la National Heart Foundation of Australia [2].

Particularités de la consommation de soins

Les maladies cardio-vasculaires représentent 11 % de la consommation de soins et de biens médicaux. Elles se caractérisent par leur prise en charge à moitié hospitalière à moitié ambulatoire. C'est ainsi qu'elles rendent compte de 12 % des dépenses hospitalières. Leur spécificité est le poids qu'occupent les dépenses médicamenteuses, puisque ce groupe de pathologies explique 17 % des dépenses de médicament en 1998 (Commission des comptes de la santé, 2002). Le coût de la prévention cardio-vasculaire au sein de cette dépense totale est extrêmement lourd puisque la vente de médicaments cardio-vasculaires représente 24 % du chiffre d'affaires en officine. Surtout, il faut souligner que ces médicaments sont coûteux. Parmi les dix premiers produits remboursables en 2002, lorsqu'ils sont classés par quantité on ne trouve qu'un médicament cardio-vasculaire. Mais lorsqu'il s'agit de valeur, cinq des dix produits sont des médicaments cardio-vasculaires et quatre parmi eux sont des médicaments hypolipémiants, qui concernent donc la prévention primaire des maladies cardio-vasculaires [3]. Cette activité est un poste important de dépenses. Les médicaments cardio-vasculaires sont coûteux et en expansion. Pour la Cnamts, les catégories des médicaments anticholestérolémiques et ceux du traitement de l'HTA représentent 26 % des dépenses en 2002, en croissance annuelle forte (+4 % par rapport à 2001). Encore cette évaluation des coûts est-elle sous-estimée puisqu'elle ne prend en compte que les coûts directs.

Prévention des maladies cardio-vasculaires par la prise en charge des facteurs de risque « classiques »

Si l'efficacité de ces médicaments est bien démontrée dans les essais thérapeutiques, ils posent aujourd'hui des difficultés sérieuses de prise en charge au niveau de la population. Deux exemples, la prise en charge de l'hyperlipémie et de l'HTA, permettront d'illustrer les difficultés de la prévention cardio-vasculaire dans la pratique quotidienne.

Sous-traitement ou sur-traitement des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires ?

Dans les essais cliniques contrôlés de prévention cardio-vasculaire, primaire ou secondaire, basée sur la diminution du LDL cholestérol, les statines se sont montrées capables d'entraîner une réduction significative de la morbidité et de la mortalité coronaire ainsi que de la mortalité totale. En 2002, une enquête nationale inter-régimes (Cnamts, Canam, MSA) a porté sur l'application en pratique quotidienne des recommandations sur la prescription de statines. Les résultats font apparaître une distance considérable entre les pratiques et les recommandations de l'Anaes et de l'Afssaps sur les hypolipémiants. Au stade de la mise sous traitement, une absence de détermination du LDL cholestérol était notée dans 32 % des cas, l'absence de traitement diététique préalable dans 53 % des cas et une valeur de LDL-cholestérol inférieure au seuil recommandé dans 34 % des cas. Dans une enquête de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie d'Île-de-France, parmi les patients suivis depuis un an, 72 % des nouvelles prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations, et après un an de suivi, les valeurs cibles n'étaient pas atteintes dans 24 % des cas.

Les difficultés ne sont pas moindres en matière d'hypertension artérielle

Le pourcentage d'HTA connues reste encore insuffisant : une sur deux chez les hommes, trois sur quatre chez les femmes dans une population de salariés (enquête IHPAF). L'interprétation n'est pas univoque. Ce résultat peut refléter l'absence de prise de la PA, mais aussi l'oubli de cette information par le patient, voire le fait que le diagnostic n'est pas donné en tant que tel au patient devant des chiffres modérément élevés. La proportion d'hypertendus sous traitement médicamenteux est en revanche élevée. Trois hommes sur quatre et presque quatre femmes sur cinq sont ainsi traités dans une population de salariés, au seuil 140/90 mmHg; des chiffres de 50 à 80 % ont été rapportés dans la population générale et parmi des consultants de médecine générale. Au seuil 160/95 mmHg, ce pourcentage dépasse 90 %.

Cependant l'objectif est d'obtenir, grâce au traitement, un contrôle thérapeutique utile au patient. Défini comme un niveau de PA <140/90 mmHg sous traitement, le contrôle thérapeutique n'est atteint que chez 34 % des hommes et 52 % des femmes dans une popu-

lation de salariés (IHPAF). Selon les régions, dans les enquêtes Monica, ce pourcentage varie, pour un seuil à 160/95 mmHg, de 25 à 41 % chez les hommes et de 43 à 60 % chez les femmes. En médecine générale, il a été évalué à 31 % en 1999 au seuil 140/90 mmHg (enquête PHARE2). Sur cent hypertendus dont les chiffres de PA sont très élevés et dépassent 180/110 mmHg, 48 % chez les hommes et 62 % chez les femmes sont des hypertendus traités mais insuffisamment contrôlés par le traitement (enquête IHPAF). Plus que l'absence de dépistage et de traitement, c'est donc un contrôle thérapeutique insuffisant qui est la première situation dans laquelle des chiffres élevés sont observés. Ces limites mettent en cause non seulement les patients, par l'observance des traitements, les médecins responsables du suivi, mais peut-être surtout la relation entre ces deux acteurs. La relation médecin-malade est en effet aussi essentielle pour le suivi au long cours que mal connue et explorée. Les travaux de recherche qui lui sont consacrés restent rares.

Certains groupes cibles sont particulièrement concernés par ces difficultés de la prise en charge. Cette situation de contrôle tensionnel insuffisant s'observe plus fréquemment chez les hommes. Une consommation d'alcool excessive, un surpoids sont des facteurs de risque pour cette situation, qui s'observe également plus souvent dans les catégories sociales peu favorisées ou à faible niveau d'études. Dans plusieurs enquêtes, on peut relever que les hypertendus les plus âgés sont plus souvent sous traitement antihypertenseur que les plus jeunes, mais, à l'inverse, leur contrôle tensionnel sous traitement est plus médiocre, surtout en ce qui concerne la pression artérielle systolique.

Ces résultats soulignent la distance qui existe entre les recommandations proposées par les agences et l'impact modéré qu'elles ont dans la pratique clinique quotidienne. Les travaux de recherche sont nécessaires pour étudier les facteurs qui influencent la mise en œuvre des recommandations, en s'interrogeant non seulement sur le transfert à la pratique des recommandations, mais aussi sur leur contenu et leur applicabilité à la pratique quotidienne et à un patient au singulier.

Ces résultats ne sont pas spécifiques à notre pays. Les données de la dernière vague de l'enquête NHANES, portant sur les années 1999-2000 témoignent des difficultés à progresser dans ce domaine. Par rapport aux vagues précédentes de NHANES, la pro-

portion d'hypertendus dépistés est stable, le pourcentage d'hypertendus dépistés traités n'a augmenté que très légèrement. Mais seulement 60 % des hommes hypertendus traités et 48 % des femmes ont des chiffres tensionnels <140/90 mmHg, ce qui est un résultat plus satisfaisant que l'équivalent français. Les groupes dans lesquels le contrôle thérapeutique est plus faible sont, comme en France les groupes socialement défavorisés (hispaniques aux États-Unis) et les catégories les plus âgées.

Éviter le sur-traitement des facteurs de risque

L'objectif à atteindre est que tous les sujets à risque, et seulement eux, soient sous traitement préventif. L'augmentation du nombre de sujets sous traitement porte en soi le risque d'accroître le nombre de personnes traitées à tort. Dans le cas des traitements hypolipémiants et de l'hypertension artérielle, la possibilité d'un sur-traitement par non-respect du processus de prescription risque d'aboutir à la mise sous traitement chronique d'un nombre considérable de patients, qui seraient alors amenés à suivre des traitements de façon injustifiée. Il n'y a pas d'autre possibilité de mettre en évidence ces traitements injustifiés que l'arrêt thérapeutique, dans la mesure où, par définition, leurs niveaux de pression artérielle et de lipides est parfaitement bien contrôlée sous traitement.

Les difficultés de la mesure de la PA, l'évolution des chiffres de PA selon les conditions de vie des personnes laissent penser qu'un certain nombre d'hypertendus pourraient être traités à tort, soit que l'indication initiale ait été portée à tort, soit que le traitement soit devenu inutile (réduction du poids, de la consommation d'alcool, modifications du style de vie...). Ce risque n'est pas théorique, il est évalué à 20-25 % des hypertendus traités. Dans une revue systématique de la littérature, 42 % des patients diagnostiqués initialement ayant une HTA légère ou modérée gardaient ainsi une pression artérielle normale douze mois et plus après l'arrêt du traitement, en l'absence d'intervention particulière de type non pharmacologique. Certes, il est possible que ces traitements contribuent à abaisser le niveau de pression artérielle dans l'ensemble de la population, mais les conséquences de ce sur-traitement sont potentiellement multiples et lourdes, tant pour le patient qui suit un traitement inutile, à vie, avec le risque d'effets secondaires et d'impact sur sa qualité de vie, que pour la collectivité par le coût considé-

rable de ces traitements. Un optimum de qualité des soins reste donc à atteindre pour traiter tous les patients qui le nécessitent, sans pour autant médicaliser des personnes de façon injustifiée.

L'utilisation du risque cardio-vasculaire global, un concept ou un outil ?

La prévention des maladies cardio-vasculaires est une prévention multifactorielle, qui implique aussi bien l'hyperlipémie que l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'exercice physique ou le diabète. Dans une optique de stratégie du haut risque, la notion de risque cardio-vasculaire global a été développée. Cette approche souligne que la meilleure appréciation du risque cardio-vasculaire d'un individu repose sur la prise en considération de l'ensemble de ses facteurs de risque et que la décision de mise sous traitement au long cours doit reposer au mieux sur l'appréciation de l'ensemble de ces facteurs, attitude plus logique qu'une prise de décision sur la base d'un facteur de risque isolé. L'estimation de ce risque cardio-vasculaire global, en utilisant les équations issues des études de cohortes épidémiologiques, a été proposée. Si le concept de l'estimation globale du risque cardio-vasculaire n'est pas discuté, son estimation pratique, les seuils à considérer, la prise en compte de l'âge et, enfin, le risque acceptable sont des notions qui apparaissent aujourd'hui encore insuffisamment explorées. Il faut également souligner que ces estimations quantitatives du risque ne tiennent aucun compte des facteurs de risque psychosociaux des patients et de leurs conditions de vie socio-économiques. Il reste à mettre en évidence un « bénéfice » sanitaire de la mise en œuvre d'une stratégie basée sur l'estimation de risques cardio-vasculaires par des équations de risque issues de cohortes épidémiologiques. L'adoption du concept supposera enfin de reformuler des recommandations.

Une prévention peut en cacher une autre

Si le traitement des facteurs de risque constitue une prévention primaire des maladies cardio-vasculaires, ces facteurs de risque peuvent eux-mêmes faire l'objet d'une prévention primaire. La prévalence de l'hypertension artérielle, des hyperlipémies sont des valeurs qui peuvent évoluer et faire l'objet de politiques de santé publique.

Une prévention primaire des facteurs de risque ?

La stratégie évoquée ci-dessus à propos de



l'HTA ou des hyperlipémies est une approche basée sur le risque cardio-vasculaire élevé. Les hypertendus qu'il est recommandé de traiter sont personnellement à haut risque cardio-vasculaire et le traitement médicamenteux qu'ils reçoivent est susceptible de leur apporter un bénéfice individuel élevé.

En réalité, le risque cardio-vasculaire associé au niveau de pression artérielle est continu et la majorité de la population est en dessous du seuil thérapeutique. Paradoxalement, la majorité des pathologies cardio-vasculaires surviennent dans la population à « risque cardio-vasculaire faible » pour la simple raison que ce risque minime s'applique à une population nombreuse. Promouvoir une prévention primaire des facteurs de risque (HTA, hyperlipémie) répond donc à deux impératifs. En réduisant de quelques mmHg le niveau de PA de l'ensemble de la population, le gain collectif est important ; sur les données de l'enquête étagée NHANES, chez les hommes d'âge moyen, la baisse de 4 mmHg de l'ensemble de la population réduirait autant le nombre de maladies cardio-vasculaires que le traitement efficace de l'ensemble des patients avec une $PA \geq 160$ mmHg.

En conclusion d'une méta-analyse sur un million de sujets, les auteurs estiment qu'une baisse modeste de 2 mmHg réduirait de 10 % la mortalité par accidents vasculaires cérébraux et de 7 % la mortalité coronarienne. Une baisse de 10 mmHg (objectif très ambitieux fixé par PNNs) serait liée à une réduction de 40 % et 30 % respectivement (*Lancet*, 2003).

Prévenir l'HTA est une stratégie qui est rendue d'autant plus nécessaire que celle-ci concerne une proportion très importante de la population française — par exemple un homme sur trois entre 50 et 65 ans —, et plus encore chez les personnes âgées. Les données sur ce sujet font défaut en France, mais les récents résultats de NHANES, qui suggèrent une augmentation de la prévalence de l'HTA, sont inquiétantes car ces niveaux déjà élevés de prévalence pourraient encore croître, ce que l'élévation progressive de la fréquence du surpoids et de l'obésité en France rend vraisemblable. Le traitement des sujets à haut risque pourrait donc à terme concerner une proportion très élevée de la population. C'est dire toute l'importance de l'identification de facteurs de risque d'HTA, évitables ou réversibles. La réduction de la consommation de sel, qui fait partie du programme national de réduction des risques cardio-vasculaires 2002-2005 [1], est un pas en ce sens. La littérature souligne l'importance d'autres fac-

teurs de risque, tels que l'index pondéral ou la consommation d'alcool. Dans un travail récent, l'existence d'un surpoids multipliait le risque d'être hypertendu par 1,9 chez les hommes et 1,5 chez les femmes, l'obésité les multipliait par 5,5 et 2,8 respectivement. Une consommation d'alcool > 3 verres par jour la multipliait par 1,9. La lutte contre le surpoids et l'obésité est donc un élément clé de la prévention cardio-vasculaire. Il est clair aussi que le délai entre la mise en œuvre de cette politique de prévention des maladies cardio-vasculaires et les résultats éventuels est très long, puisque l'élévation de la prévalence du surpoids chez les enfants en 2004 annonce des évolutions de la prévalence dans deux ou trois décennies et des maladies cardio-vasculaires à plus long terme encore... Mais ces facteurs de risque concernent des segments importants de la population française et constituent donc des cibles privilégiées d'une politique de prévention primaire de l'hypertension artérielle. La même complémentarité se retrouve en matière de tabagisme. La France est en position moyenne à cet égard : 27 % des adultes fument, ils sont 35 % en Grèce, mais 19 % aux États-Unis (source Eco Santé. OCDE 2003). Une politique de prévention est indispensable, en direction des non (encore) fumeurs, les jeunes particulièrement, en complément des efforts déployés pour la cessation du tabagisme chez les fumeurs dépendant de la nicotine.

Les autres facteurs de risque

Aujourd'hui, la prévention des maladies cardio-vasculaires demeure donc encore axée sur le changement des comportements individuels à risque. Pourtant, ces dernières années, la littérature scientifique a montré l'importance des conditions socio-économiques comme des facteurs de risque à part entière. Une réalité méconnue, qui devrait être mieux prise en compte.

Le travail et l'emploi

Aujourd'hui, en dehors d'intoxications accidentelles massives, quelques expositions professionnelles chimiques (plomb, cadmium, solvants) ou physiques (bruit) sont connues ou suspectées d'être à l'origine de maladies cardio-vasculaires. Cependant, l'exposition à ces risques étant faible dans la population salariée, ils contribuent pour bien moins de 1 % aux pathologies cardio-vasculaires observées. En revanche, certaines contraintes de l'environnement de travail peuvent avoir un impact bien plus important. Prenons, par exemple, le cas du travail posté (trois-huit,

travail de nuit, etc.). L'analyse récente des résultats de dix-sept études épidémiologiques a permis d'estimer à 40 % l'augmentation du risque cardio-vasculaire lié au travail posté. Ces vingt dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont permis de mieux décrire le lien entre l'exposition à certaines contraintes de travail et la survenue de maladies cardio-vasculaires. Ces études ont utilisé deux modèles qui, à partir de questionnaires validés, ont permis de quantifier l'exposition à ces contraintes et de progresser dans l'analyse des relations entre santé et travail. Le premier modèle (de Karasek) est le plus utilisé en épidémiologie du stress professionnel. Ce dernier part de l'hypothèse suivante : une situation de forte contrainte professionnelle se caractérise par une demande ou une activité de travail forte, combinée à une faible capacité pour le salarié de décider comment y faire face, comment organiser son travail, comment mobiliser ses compétences. De telles situations de travail sont à l'origine d'un stress professionnel. Le travail à la chaîne ou celui de caissière de supermarché illustrent parfaitement ces situations à fortes contraintes organisationnelles dans lesquelles le salarié subit un rythme imposé, mais ne décide pas de son travail. L'autre modèle utilisé, celui de Siegrist, postule qu'un travail se caractérise par l'effort, l'intensité de travail, l'investissement personnel, d'une part, et la reconnaissance professionnelle, d'autre part. Cette reconnaissance peut être sociale, *via* la valorisation du métier, une promotion, mais aussi financière, par le biais d'une meilleure rémunération. Les travaux épidémiologiques montrent qu'un salarié dont la charge de travail est forte et qui n'a pas de reconnaissance sociale ou salariale se trouve dans une situation de déséquilibre entre « efforts et récompenses », nuisible à sa santé. Ces deux modèles sont indépendants : le fait de travailler sous contrainte et sans latitude de décision peut s'ajouter à un manque de reconnaissance pour un travail pénible. Les travaux scientifiques utilisant ces deux modèles de description des contraintes organisationnelles témoignent avec une grande cohérence de leur impact sur la santé cardio-vasculaire. Le fait d'être dans une de ces situations organisationnelles « stressantes » multiplie par 2 à 4 le risque de maladie cardio-vasculaire, selon les études, les méthodes de mesure et le type de maladies cardio-vasculaires.

Isolement social

Une surmortalité totale et cardio-vascu-

laire a été notée en l'absence de réseau et de soutien social, de façon plus constante chez les hommes que chez les femmes. L'isolement social augmente considérablement le risque de décès après un infarctus du myocarde. Les mécanismes évoqués sont multiples, faisant intervenir un soutien instrumental (argent, aides diverses), un soutien émotionnel, une incitation à l'utilisation des soins médicaux et de prévention, et enfin un effet direct, neuro-hormonal.

Les inégalités sociales de santé : place de la prévention cardio-vasculaire

La réduction des inégalités sociales de santé fait partie des objectifs annoncés par le Haut Comité de la santé publique. Les maladies cardio-vasculaires participent aux gradients de mortalité observés entre, par exemple, les cadres-professions libérales et le groupe des ouvriers-cadres, la probabilité de décéder entre 35 et 65 ans étant deux fois plus élevée dans le groupe des ouvriers par rapport aux cadres (HCSP janvier 2002). Bien que les maladies cardio-vasculaires concernent plutôt le groupe des personnes âgées, elles participent à la mortalité prématurée et aux inégalités sociales de santé observées très précocement. C'est ainsi que dans un groupe de 100 000 hommes ouvriers et employés âgés de 25 à 54 ans, 34 décès en maladies cardio-vasculaires pourraient être évités si leur mortalité était équivalente à celle des cadres et professions libérales. Même précocement, la prévention des maladies cardio-vasculaires reste un objectif important dans l'enjeu qu'est la lutte contre les inégalités sociales de santé. En ce qui concerne l'infarctus du myocarde, le gradient de mortalité est aussi marqué que dans les autres pathologies cardio-vasculaires (HCSP). La surmortalité par infarctus du myocarde et maladie coronarienne n'est pas liée uniquement à une létalité plus élevée dans les groupes des ouvriers-employés. L'analyse des données des registres des cardiopathies ischémiques a montré que les différences concernaient aussi l'incidence entre ces groupes et donc la prévention primaire.

Ce que nous apprennent les inégalités sociales de santé sur la prévention cardio-vasculaire

Il existe des disparités sociales de prévalence et de traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire

Des travaux français avaient montré il y a une vingtaine d'années des disparités sociales dans le traitement de l'HTA. Les

différences portaient alors sur la mise sous traitement des hypertendus, les catégories les plus socialement favorisées étant plus fréquemment sous traitement que les autres. Les données actuelles montrent une évolution de ces disparités, les différences ne portant plus sur la mise sous traitement antihypertenseur. En revanche, un gradient social net apparaît, le contrôle étant d'autant meilleur que la catégorie sociale est favorisée. Au-delà de l'accès primaire aux soins repéré par les statistiques de consommation médicale, c'est l'accès secondaire qui est ainsi posé, autrement dit l'ensemble des événements, contacts et traitements qui suivent le premier contact avec le système de soins, ce qui détermine le suivi à long cours et l'adhésion au traitement chronique [4].


Les comportements de santé ne sont pas seulement « individuels »

Si les consommations de tabac, d'alcool ou l'alimentation sont en cause, il est trop rapide d'en faire peser la responsabilité entière sur l'individu, en ignorant que cet individu fait partie d'un groupe social, professionnel, avec une culture et des contraintes, et notamment des contraintes professionnelles. La consommation de sel ne se résume pas à la maîtrise de l'individu sur la salière qui est sur la table. En effet, 34 % de l'apport en sel provient d'un seul aliment, le pain... En outre, les comportements ne sont pas répartis socialement au hasard dans la population, ils sont plus fréquents dans une partie des catégories socioprofessionnelles et même dans certaines situations de travail. Le fait que des situations sociales, économiques ou familiales favorisent certaines habitudes ou rendent difficile leur arrêt n'a pas été suffisamment exploré et souligné. Dans un essai d'intervention randomisé chez les Indiens Pima, au Nouveau Mexique, l'amélioration du niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire, très élevés dans cette population, a été plus importante dans celui des deux groupes qui, en plus des séances d'éducation pour la santé, participait à des séances de travail sur sa propre culture, la valorisant ainsi à ses propres yeux [5]. Certains auteurs soulignent le rôle de « l'estime de soi » dans l'évolution de ces comportements. Cette réflexion semble devoir être poursuivie, si la prévention cardio-vasculaire se donne pour objectif de réduire des inégalités liées en partie à des comportements plus fréquents dans les milieux défavorisés.

Enfin, l'élargissement de la réflexion sur le rôle des « nouveaux » facteurs de risque,

de nature psychosociale, est stimulé par les inégalités sociales de santé en France, puisque ces facteurs, contraintes organisationnelles, isolement social, chômage, sont plus souvent observés dans les catégories socioprofessionnelles à forte mortalité. Comment ne pas intégrer dans la réflexion sur la prévention cardio-vasculaire des facteurs de risque qui multiplient par deux à cinq la mortalité? Dans une étude récente, les salariés travaillant dans une entreprise dont l'effectif avait été réduit avaient une mortalité cardio-vasculaire cinq fois plus élevée que ceux dont l'entreprise avait conservé le même effectif [6]. À terme, la prévention cardio-vasculaire ne devrait plus seulement être conçue pour s'appliquer « dans » l'environnement familial et professionnel, mais « sur » cet environnement.

Conclusions

La prévention cardio-vasculaire a été jusqu'à présent orientée vers la prise en charge des patients à haut risque cardio-vasculaire, grâce à des traitements efficaces, mais aussi coûteux pour la collectivité. À moyen et long terme, les enjeux pour le système de soins sont de mieux maîtriser ces moyens de prévention médicamenteux. À moyen et long terme, réduire le niveau de ces facteurs de risque dans la population est l'enjeu majeur. Enfin, les maladies cardio-vasculaires sont multifactorielles et à long terme, de nouveaux champs de prévention méritent d'être explorés, ce qui implique que la prévention puisse devenir intersectorielle. 

Références

1. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Programme national de réduction des risques cardio-vasculaires 2002-2005.
2. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, et al. Stress and coronary heart disease : psychosocial risk factors. National Heart Foundation of Australia position statement update. Med J Aust. 2003 ; 178 : 272-6.
3. Sermet C. Les Français et le médicament. 3^{es} rencontres parlementaires sur le médicament. Paris, 30 octobre 2003.
4. Lombrail P. Accès aux soins, in Leclerc A, Fassin D, Grandjean H, Kaminski M, Lang T (éd.). Inégalités sociales de santé. La Découverte/Inserm. Paris : 2000.
5. Marmot M. Self esteem and health. BMJ 2003 ; 327 : 574-575.
6. Vahtera J, Kivimäki M, Pentti J, Linna A, Virtanen M, Virtanen P, Ferrie JE. Organisational downsizing, sickness absence, and mortality : 10-town prospective cohort study. BMJ 2004 ; 328 : 555-60.



Le constat de l'assurance maladie sur la prévention cardio-vasculaire

Une étude montre que les hypolipémiants, utilisés pour la prévention des maladies cardio-vasculaires et premier poste en montant des médicaments remboursés, sont trop souvent prescrits pour des risques faibles ou sans évaluation préalable de ceux-ci. On ne pourra longtemps éviter un arbitrage entre bénéfice individuel pour des patients à faible risque et coût collectif.

Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie p. 59, les lettres entre crochets renvoient aux références p. 58.

**Alain Weill
Gaetano Saba
Philippe Ricordeau
Bruno Tilly
Pierre Fender
Hubert Allemand**

Médecins conseils, direction du service médical, Cnamts

La prévention cardio-vasculaire est-elle réalisée de façon satisfaisante en France? Une enquête de l'assurance maladie permet de répondre en partie à cette question. Les coûts directs des maladies cardio-vasculaires étaient estimés à 6,5 milliards d'euros par an en 1994 [a] et à 11,8 milliards d'euros en 1998 pour l'ensemble des maladies de l'appareil circulatoire [44]. Or il serait possible d'éviter un tiers des infarctus du myocarde de la population à haut risque cardio-vasculaire en la traitant par des statines [b], de réduire de la moitié ces mêmes infarctus pour les fumeurs sevrés [c]... Quant à la réduction d'apport sodé et à l'équilibre tensionnel [53], leurs effets bénéfiques sont bien démontrés, ce d'autant qu'ils concernent une large population : une tension normalisée réduit de façon certaine la morbidité cardio-vasculaire. Pour les deux millions de diabétiques traités, les stratégies thérapeutiques agressives avec un bon contrôle glycémique permettant de maintenir une HbA1C inférieure à 6,5 % sont recommandées pour prévenir les complications cardio-vasculaires [d] en associant un hypolipémiant [b], un antiagrégant plaquettaire, un ou plusieurs antihypertenseurs pour ne pas dépasser le seuil de 140/80 [e]. La réduction pondérale et l'activité physique quotidienne permettraient d'obtenir des résultats spectaculaires si l'homme de la réalité se rapprochait un peu plus de celui des recommandations médicales.

L'étude des conditions réelles d'utilisation des hypolipémiants est emblématique des difficultés de la prévention cardio-vasculaire. Ainsi, les hypolipémiants (statines et fibrates) sont devenus pour l'assurance maladie la

première classe de médicaments en montants remboursés, avec un coût dépassant, en 2002, un milliard d'euros¹. Les remboursements de la biologie de dépistage et de suivi des dyslipidémies se sont élevés la même année à 200 millions d'euros, auxquels s'ajoutent les consultations de suivi (200 millions sur la base de deux consultations par an de généraliste pour les cinq millions de personnes traitées par hypolipémiants).

Les pratiques d'instauration des hypolipémiants

Les trois principaux régimes de l'Assurance maladie ont réalisé une enquête [f, g] sur les pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants (moment clé d'un traitement en principe à vie). L'objectif de cet état des lieux était d'évaluer les pratiques, au regard des recommandations établies en 2000 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [c]. Les quatre critères d'évaluation étaient la détermination et le respect des seuils de LDL-cholestérol pour l'instauration du traitement médicamenteux, le régime hypolipémiant d'au moins trois mois avant l'instauration du traitement et la prise en charge associée du tabagisme.

L'enquête s'est déroulée sur l'ensemble du territoire français. Il s'agissait d'une étude transversale descriptive, sur un échantillon na-

1. Le coût des ventes d'hypolipémiants entre 1988 et 2002 s'est accru en France de 860 % (104 millions d'euros à 1 milliard d'euros) pour un peu plus de cinq millions de personnes traitées en France.

tional représentatif de 4 083 personnes ayant débuté un traitement hypolipémiant en mars 2002. Cet échantillon a été constitué à partir des bases de remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Mutualité sociale agricole et Assurance maladie des professions indépendantes). L'information a été recueillie par les médecins conseils auprès des patients dans 98,4 % des cas (67,8 % au cours d'un examen et 30,6 % au cours d'un entretien téléphonique). Les comptes-rendus des examens biologiques étaient systématiquement demandés.

L'âge moyen des patients à l'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant était de 59 ans. Ils étaient âgés de 70 ans ou plus dans un quart des cas. La proportion de femmes était de 52 %.

Les traitements avaient été débutés dans le cadre d'une prévention primaire (absence de maladie coronaire) pour 89 % des patients et 61 % avaient un score de risque cardio-vasculaire inférieur ou égal à un (faible risque cardio-vasculaire), sur une échelle allant de moins un à plus six (cf. encadré). Les autres facteurs de risque cardio-vasculaire associés étaient l'hypertension artérielle (38 %), le tabagisme (22 %) et le diabète (12 %).

Les traitements médicamenteux étaient instaurés le plus souvent par des généralistes (88 %) et des cardiologues (7 %). La classe des statines concernait 68 % des prescriptions et celle des fibrates 31 %. En prévention primaire, 66 % des patients étaient traités par une statine contre 88 % en prévention secondaire.

« *Le LDL-cholestérol sérique (fraction dite athérogène du cholestérol), constitue le paramètre décisionnel en ce qui concerne les dyslipidémies et la réduction de la LDL-cholestérolémie représente incontestablement l'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes.* » Un tiers des patients n'avait pas eu de détermination du LDL-cholestérol. Un tiers avait eu une détermination du LDL-cholestérol mais la valeur était inférieure à celle définie par l'Afssaps pour instaurer un traitement médicamenteux. Enfin, le dernier tiers des patients, conformément aux recommandations de l'Afssaps, avait eu une détermination du LDL-cholestérol et avait une valeur supérieure au seuil de traitement médicamenteux.

En prévention primaire, pour les sujets sans facteur de risque, entre 1,60 g/l et 2,20 g/l, seul le traitement diététique est recommandé. Pour les 702 sujets sans facteur de risque cardio-vasculaire, seuls 11,3 % avaient un

tableau 1

Facteurs de risque

Sont considérés comme facteurs de risque :

- l'âge :
 - homme de 45 ans ou plus
 - femme de 55 ans ou plus ou ménopausée
- les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires précoces quel qu'en soit le siège :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un autre parent du premier degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou une parente du premier degré
- un tabagisme actuel
- une hypertension artérielle permanente
- un diabète sucré
- un HDL-cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) quel que soit le sexe

Une HDL-cholestérolémie élevée, soit supérieure ou égale à 0,60 g/l (1,6 mmol/l), est considérée comme un facteur protecteur et conduit à soustraire un facteur de risque.

LDL-cholestérol supérieur à 2,20 g/l justifiant l'intervention médicamenteuse.

« *Le traitement hypocholestérolémiant repose dans un premier temps sur la diététique qui est le complément indispensable du traitement médicamenteux quand l'adjonction de ce dernier est nécessaire.* » Pour 53,4 % des patients, le régime hypolipémiant avant l'instauration du traitement médicamenteux n'avait pas été conforme aux préconisations des experts. Pour 27,5 % ± 1,4 des patients, le traitement médicamenteux avait été débuté en même temps que le régime hypolipémiant, avant de pouvoir mesurer l'impact des mesures diététiques.

La maladie coronaire est une affection multi-factorielle qui nécessite une prise en charge globale des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir : hypercholesté-

rolémie, tabagisme, hypertension artérielle, diabète. Parmi les 22 % de fumeurs quotidiens à la date du diagnostic de dyslipidémie, 31,2 % ont déclaré ne pas avoir eu d'incitation à l'arrêt de leur tabagisme et 84,5 % continuaient de fumer au jour de l'entretien avec le médecin conseil.

Quel bilan du constat du mésusage des hypolipémiants ?

Le traitement hypocholestérolémiant doit être instauré sur des critères objectifs, car il doit être poursuivi pendant de nombreuses années et n'est pas dénué d'effets secondaires, notamment sur le plan musculaire pour les statines. Le traitement d'un tiers des patients sans détermination du LDL-cholestérol et d'un tiers avec des résultats normaux constitue une dérive importante, symptôme d'une

tableau 2

Synthèse des principaux résultats de l'étude sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002 comparées aux recommandations de l'Afssaps et de l'Anaes

	pourcentage
Absence de détermination du LDL-cholestérol	33,1
Détermination du LDL-cholestérol et instauration du traitement avec une valeur inférieure au seuil d'intervention médicamenteuse	33,8
Détermination du LDL-cholestérol et instauration du traitement avec respect du seuil pour l'intervention médicamenteuse	33,1
Absence d'un régime hypolipémiant préalable à l'instauration du traitement médicamenteux	53,4
Absence d'incitation à l'arrêt du tabac	31,2



politique du « tout médicament ». Les explications sont multifactorielles : ignorance ou méconnaissance des référentiels par les professionnels, complexité de l'information disponible, pression exercée par certains patients qui ne veulent pas ou ne peuvent pas modifier leur alimentation et leur mode de vie, le lobbying de l'industrie pharmaceutique dont les dépenses promotionnelles pour la classe des hypolipémiants se chiffraient, en France, à 70 millions d'euros en 2003. Il existe chez les prescripteurs et peut-être même chez les patients une confusion entre les bénéfices spectaculaires et indiscutables des statines chez les patients à haut risque cardio-vasculaire et une utilisation non recommandée pour des personnes sans dyslipidémie et à faible risque cardio-vasculaire. Pour autant, le traitement en excès d'une population ne présentant pas de risque cardio-vasculaire n'est pas incompatible avec le trop faible nombre des traitements en prévention secondaire : utilisation insuffisante des statines dans l'infarctus [h], posologies insuffisantes pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Les mesures hygiéno-diététiques parent pauvre de la prévention cardiovasculaire

La diététique reste le parent pauvre de la prise en charge des dyslipidémies, avec seulement 27,4 % des patients ayant bénéficié d'une prescription d'un régime hypolipémiant avec remise d'un document écrit. Plus d'un patient sur deux n'avait pas suivi le régime hypocholestérolémiant dans les trois mois précédant l'instauration du traitement médicamenteux

préconisé par les experts de l'Afssaps. Ce régime permet à lui seul de faire baisser de 15 % le taux LDL-cholestérol [f].

Plus d'un patient sur cinq était un fumeur quotidien au moment du diagnostic de dyslipidémie. Parmi ces derniers, 31,2 % ont déclaré ne pas avoir reçu d'incitation à l'arrêt du tabagisme, de la part du prescripteur. Il est démontré que le simple conseil minimal est efficace dans le sevrage tabagique dans 2 à 5 % des cas. Sur cette population particulière, nous avons constaté 19,1 % d'arrêt du tabagisme au décours de l'incitation à l'arrêt du tabac pour 7,6 % en l'absence d'incitation. Or, l'arrêt du tabac est, chez les hypertendus sévères, plus efficace que la normalisation du LDL-cholestérol [i] et il évite, en prévention secondaire, 50 % de récurrence d'un événement coronarien dès la première année [j].

Conclusion

Cet état des lieux, en France, sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant, révèle que les patients nouvellement traités par hypolipémiants présentaient en 2002, un niveau de risque cardio-vasculaire faible. L'indication en prévention primaire des hypolipémiants paraît s'être banalisée bien au-delà des recommandations des agences et de l'élargissement des indications de la simvastatine accordée au début de l'année 2003. Le rapport coût-efficacité des statines doit être réévalué compte tenu du fait que la population traitée s'éloigne de la population cible. Deux choix de société s'affrontent pour la prise en charge des patients à faible risque

cardio-vasculaire. Si le glissement vers une prise en charge médicamenteuse rencontre volontiers l'adhésion des patients, elle aura des conséquences économiques difficilement supportables pour la collectivité², qui devra arbitrer entre bénéfice individuel pour des patients à faible risque et coût collectif. De plus, cette stratégie présente des risques liés à la prise d'un médicament non dénué d'effets secondaires par une population toujours plus large et polymédicamenteuse [j]. Une seconde conception privilégie le recours à une diététique plus rationnelle, tout en maintenant un certain niveau d'activité physique pour lutter efficacement contre l'obésité, la sédentarité, le diabète et l'hypercholestérolémie [40]. Les mesures hygiéno-diététiques et la lutte contre le tabagisme peuvent apporter des résultats du même ordre, voire supérieurs aux traitements médicamenteux, mais pourra-t-on y consacrer à l'échelle collective les mêmes moyens³ [k] et la même énergie que pour la lutte contre le cholestérol [39]?

2. Le coût de la simvastatine à 40 mg, médicament testé dans l'étude HPS, était en juin 2004 de 645 euros par patient et par an.

3. Le groupe pharmaceutique anglo-suédois Astra-Zeneca a investi un budget marketing de 1 milliard de dollars pour le lancement aux États-Unis d'une nouvelle statine. Cette statine a été commercialisée en France en mars 2004.

Références

- a. Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H. Dépenses du régime général de l'assurance maladie en 1994 pour les trente affections de longue durée exonérées. 1999 Santé publique 2000, vol 12, n° 1 : 5-19.
- b. Heart Protection Study Collaborative Group. MCR/HBF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22.
- c. Abdennbi K, Borgne A. Arrêter le tabac après un accident coronaire diminue le risque de récurrence de 50 %. Rev Prat Med Gen 2003 ; 17 : 238-42.
- d. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 (9131) : 837-53.
- e. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Stratégie de prise en charge du diabète de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Paris : Anaes ; 2000.
- f. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Mutualité sociale agricole et Assurance maladie des professions indépendantes. Évaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes. Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Paris : Cnamts ; décembre 2003.
- g. Saba G, Weill A, Païta M, Ricordeau Ph, Bourrel R, Nouailher-Lagarde M, Dematons MN, Crochet B, Guilhot J, Fender P, Allemand H. Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Rev Med Ass Maladie 2003 ; 34, 4 : 221-31.
- h. Berigaud E, Silvera L, Du Bron D et al. Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en Île-de-France. Arch mal coeur vaiss, 2002 ; 95, 3 : 150-6.
- i. Tilly B, Salanave B, Chatellier G, Guilhot J, Fender P, Allemand H. Hypertension artérielle sévère : risque cardio-vasculaire et non-contrôle tensionnel. Rev Med Ass Maladie 2003 ; 34, 3 : 157-65.
- j. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more 80 %. BMJ ; 2003 ; 326 : 1419-23.
- k. The statin wars : why AstraZeneca must retreat [éditorial]. Lancet 2003 ; 362 : 1341.