

Le risque cardiovasculaire résiduel : un concept épidémiologique à géométrie variable

Residual cardiovascular risk: an heterogeneous concept

J. Blacher*, J. Peroz-Froz*, N. Ben Guirat*, S. Mairesse*, A. Yannoutsos*, A. Lieber*, M.E. Safar*

En matière d'hypertension artérielle, l'étude épidémiologique prospective d'observation de l'infarctus du myocarde PRIME a montré que la prise d'un traitement antihypertenseur était significativement et positivement associée au niveau de risque coronaire observé (RR = 1,60 ; IC₉₅ : 1,18-2,16). Puis des données provenant du suivi d'autres cohortes ont été rapportées, elles aussi en faveur de l'existence d'un risque résiduel significatif ; comme par exemple l'analyse de la population de Framingham ou encore l'analyse d'une cohorte britannique comportant plusieurs centaines de milliers de sujets. L'analyse à 10 ans de l'étude PRIME confirme, avec plus de puissance, les données mises en évidence à 5 ans en matière d'événements coronaires, et retrouve des résultats similaires concernant le risque cérébrovasculaire et la mortalité cardiovasculaire.

Finalement, l'existence d'un risque résiduel en matière d'hypertension artérielle pousse au développement de nouvelles stratégies de prise en charge chez l'hypertendu.

Données d'épidémiologie cardiovasculaire

Le rapport de la santé dans le monde pour 2003 de l'Organisation mondiale de la santé fait état, pour une population de 6,4 milliards d'individus, de 57 millions de décès annuels. Sur ces 57 millions de décès, on estime qu'environ 16,6 millions, soit 31 %, sont de cause cardiovasculaire ; 43 % par cardiopathie ischémique et 32 % par maladie cérébrovas-

culaire. Contrairement aux idées reçues, la plupart de ces décès (78 %) surviennent chez des individus vivant dans des pays en voie de développement. Les décès cardiovasculaires ne sont plus l'apanage des pays développés. La majorité des pays en voie de développement ont réalisé leur transition épidémiologique (les individus échappent pour leur immense majorité au décès par maladie infectieuse ou autre maladie transmissible dans leurs premières décennies pour finalement développer des maladies dégénératives de type maladie cardiovasculaire par athérosclérose et cancer).

En France, la pathologie cardiovasculaire représentait jusqu'en 2004 la première cause de décès. Depuis 2004, la pathologie carcinologique est passée à la première place. Sur les 509 408 décès enregistrés en 2004, 152 708 sont dus à une tumeur et 147 323 à une maladie de l'appareil circulatoire. On estime que, entre les années 2000 et 2006, l'épidémiologie cardiovasculaire s'est améliorée de 15 % en France en termes de mortalité attribuable. Enfin, en matière d'âge de survenue des décès par maladie de l'appareil circulatoire, les données sont extrêmement intéressantes à analyser puisque le pic de survenue de ces décès est extrêmement tardif dans la vie des individus : entre 80 et 84 ans chez les hommes et entre 90 et 94 ans chez les femmes. Il est probable que, dans les années à venir, nous observerons encore une amélioration de l'épidémiologie cardiovasculaire en France et dans les autres pays industrialisés ; en effet, le risque peut encore être fortement réduit par l'optimisation du contrôle des facteurs de risque en population générale. La prise en considération du risque résiduel peut aider à la réalisation de cet objectif.

* Unité HTA, prévention et thérapeutique cardiovasculaires ; centre de diagnostic et de thérapeutique, Hôtel-Dieu, Paris ; Assistance publique-Hôpitaux de Paris ; université Paris Descartes.

Mots-clés

Risque résiduel
Hypertension
artérielle
Prévention

Résumé

Le risque résiduel est un concept à géométrie variable dans la littérature médicale. La première définition, celle des infectiologues, correspond au risque incompressible, le risque en deçà duquel on ne peut descendre. La seconde, celle des lipidologues, représente le risque absolu des patients traités par statine, il correspond à un niveau non optimal de LDL-cholestérol, à d'autres facteurs de risque lipidiques (taille des LDL, niveau et type de HDL, etc.) et aux autres facteurs de risque cardiovasculaire (non lipidiques); ce risque résiduel est en fait un risque absolu sous traitement. Enfin, la dernière définition représente, pour un facteur de risque donné, le risque relatif d'une population traitée pour ce facteur de risque par rapport à une population qui ne présente pas ce facteur, indépendamment du niveau de ce facteur et du niveau des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Summary

Residual risk is an heterogeneous concept. The first definition, from the infectious disease specialists, is an irreducible risk, the risk that cannot be reduced further. The second definition is the lipidologist's, it represents the absolute risk of patients treated by a statin, it shows a non optimal LDL-cholesterol value, the presence of other lipid risk factors (LDL size, LDL level and type, etc.) and of other non lipid linked risk factors: this is actually an absolute risk under treatment. Last, another definition is the relative risk of a treated population for a risk factor in comparison to a population free from this risk factor, independently of the level of this risk factor and of the others'.

Keywords

Residual risk
Arterial hypertension
Prevention

Pourquoi raffiner l'évaluation du risque cardiovasculaire au niveau individuel ?

Le meilleur exemple de la nécessité de l'évaluation du risque cardiovasculaire est représenté par l'aspirine. Chez les patients à risque élevé, notamment chez les patients en prévention secondaire, mais aussi chez les patients qui ont un risque cardiovasculaire supérieur à 20 % à 10 ans (consensus international sur ce niveau représentant le risque élevé et très élevé), ce médicament est recommandé par tous les experts puisque ses effets bénéfiques (en matière de prévention des accidents cardiovasculaires athéromateux d'origine ischémique) sont supérieurs à ses effets négatifs (accidents hémorragiques graves, potentiellement létaux). On peut d'ailleurs quantifier à la fois les effets bénéfiques et les effets indésirables. Les effets bénéfiques, dans les différents essais thérapeutiques, peuvent être moyennés en une réduction du quart de la survenue des événements ischémiques. Les effets secondaires hémorragiques sont retrouvés dans tous les essais thérapeutiques, en moyenne de 2,5 % événements annuels.

Donc, dans une population à 20 % de risque cardiovasculaire à 10 ans, les effets bénéfiques représentent 5 % (25 % × 20 %). Les effets négatifs représentent 2,5 % (2,5 % × 10 ans). Les effets bénéfiques surpassant les effets négatifs, la prescription est indiquée.

Chez des patients présentant un niveau de risque cardiovasculaire faible, inférieur à 10 % par an, le bénéfice est donc inférieur à 2,5 % d'événements évités sur 10 ans et donc aux 2,5 % d'événements hémorragiques graves pouvant survenir dans les 10 ans. Les effets négatifs surpassant donc les effets bénéfiques, la prescription n'est pas indiquée.

Enfin, dans les situations intermédiaires, avec un niveau de risque cardiovasculaire entre 10 et 20 % sur 10 ans, la prescription doit être évaluée au cas par cas.

Ce modèle est bien entendu simplifié à l'extrême; il ne prend pas en considération l'existence de facteurs de risque hémorragique au niveau individuel (par exemple, un patient qui a déjà eu un événement hémorragique avec un antiagrégant plaquettaire risque plus d'en faire un nouveau, et un patient qui prend d'autres médicaments interférant avec l'aspirine – notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens – risque plus

d'événements hémorragiques); ce modèle est encore complexifié par le fait que certains des facteurs de risque athéromateux sont également facteurs de risque hémorragique (par exemple, le grand âge).

Quoi qu'il en soit, cet exemple illustre bien la nécessité d'évaluer le risque cardiovasculaire afin d'avoir la certitude que les effets bénéfiques surpassent les effets négatifs.

Il serait en effet naïf de considérer que les médicaments de prévention cardiovasculaire, même s'ils sont bien tolérés, ne présentent aucun effet indésirable. Il est en revanche peu fréquent que les essais thérapeutiques prennent en considération à la fois les effets bénéfiques et négatifs des médicaments de prévention cardiovasculaire.

Les statines représentent peut-être un cas à part, puisque les différents essais thérapeutiques menés depuis le début des années 1990 ont systématiquement montré que la prescription de statines était associée à un bénéfice cardiovasculaire, dans un premier temps chez des patients en prévention secondaire, puis chez des patients en prévention primaire, dans un premier temps chez des patients à risque élevé, puis chez des patients à risque modéré, dans un premier temps chez des patients hypercholestérolémiques, puis chez des patients normo-cholestérolémiques, etc. Néanmoins, même si le rapport bénéfice/risque des statines est extrêmement favorable, cette prescription peut tout de même entraîner des effets indésirables potentiellement graves et elle n'est pas justifiée chez des patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie et qui ont un risque cardiovasculaire faible.

Là encore, dans le raffinement de l'évaluation du risque cardiovasculaire, la prise en considération du risque résiduel peut aider à la réalisation d'une meilleure évaluation du risque cardiovasculaire de chaque individu.

Le risque résiduel est un concept à géométrie variable dans la littérature médicale

Sauf erreur, c'est en 1990 que le concept de risque résiduel apparaît pour la première fois dans la littérature médicale. Il est alors exposé par l'équipe d'un épidémiologiste français, A.J. Valleron, et est utilisé

dans le cadre de la contamination transfusionnelle par le VIH. Le sang des donneurs était bien entendu contrôlé pour le VIH avant transfusion ; le risque résiduel de contamination correspondait à un donneur récemment contaminé, mais pas encore séropositif car en phase présérologique. Ce concept de risque résiduel correspondait donc au risque incompressible, à savoir celui existant après que l'on a pris le maximum de précautions (contrôle systématique des donneurs) [1].

En 1997, le terme de risque résiduel apparaît dans le monde des lipides. L'équipe de V. Maher (2) a analysé les données de l'étude WOSCOPS et a remarqué que même les patients sous traitement actif ont présenté un taux élevé d'événements cardiovasculaires, malgré la prise de statine. Le risque résiduel correspondait ici au risque cardiovasculaire global, après la prescription de statine. Les auteurs considéraient que ce risque résiduel était dû à :

- un niveau encore non optimal de LDL-cholestérol ;
- d'autres facteurs de risque lipidiques non contrôlés par la statine (HDL, etc.) ;
- d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, HTA, etc.).

En 1993, l'équipe de P. Nilsson a rapporté des données nationales suédoises concernant les facteurs de risque cardiovasculaire des hypertendus (3). Le travail de ces chercheurs a montré que les hypertendus présentent des niveaux plus élevés des autres facteurs de risque cardiovasculaire, ce qu'ils appellent risque résiduel de facteurs de risque cardiovasculaire.

En 2004, l'équipe de P. Ducimetière, encore un épidémiologiste français, a rapporté l'existence d'un risque cardiovasculaire résiduel chez des patients hypertendus traités (4). La définition du risque résiduel est ici encore différente puisque ce risque résiduel sous traitement antihypertenseur est ajusté sur le niveau tensionnel obtenu sous traitement et sur tous les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il correspond donc à un surrisque indépendant des facteurs de risque traditionnels.

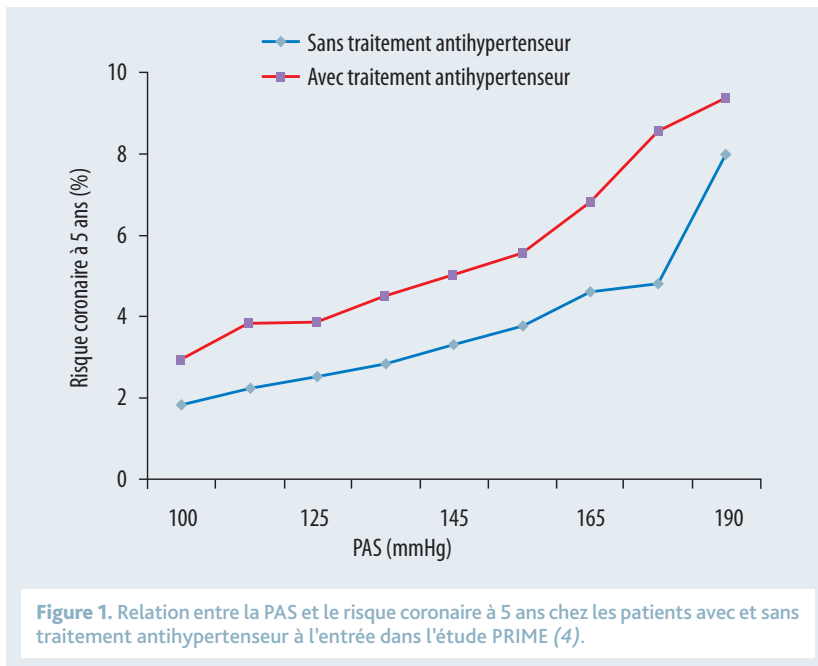
Finalement, ces utilisations du même terme (risque résiduel) sont très différentes :

- la première, celle des infectiologues, correspond au risque incompressible, le risque en deçà duquel on ne peut descendre ;
- la seconde, celle des lipidologues, est le risque absolu des patients traités par statine, qui correspond à un niveau non optimal de LDL-cholestérol, à d'autres facteurs de risque lipidiques (taille des LDL, niveau et type de HDL, etc.), et aux autres facteurs de risque cardiovasculaire (non lipidiques) ;

➤ la dernière est peut-être la plus exigeante ; elle représente, pour un facteur de risque donné, le risque d'une population traitée pour ce facteur de risque par rapport à une population qui ne présente pas ce facteur de risque. C'est, par exemple, le risque d'une population de diabétiques traités par rapport à une population de non-diabétiques, le risque de dyslipidémiques traités par rapport à des non-dyslipidémiques, le risque des hypertendus traités par rapport aux normotendus, et cela après ajustement sur tous les facteurs de risque cardiovasculaire. L'amplitude réelle de ce risque résiduel est difficile à évaluer ; il va falloir utiliser à la fois des données d'observation et d'intervention. Le raffinement de son évaluation nécessite l'utilisation de modèles statistiques complexes ; en effet, on ne peut pas directement comparer le risque d'une population porteuse du facteur de risque mais traitée pour ce facteur de risque à celui d'une population qui aurait spontanément un niveau optimal de ce facteur de risque, puisque ces 2 populations diffèrent le plus souvent sur de nombreuses autres caractéristiques, notamment les cofacteurs de risque cardiovasculaire. Par exemple, les diabétiques, même s'ils sont parfaitement contrôlés avec un taux d'HbA1c à 6 %, sont plus fréquemment en surcharge pondérale, hypertendus, hypertriglycéridémiques, hypo-HDL-cholestérolémiques, etc. En allant plus loin, ce concept de risque résiduel devrait amener une lecture nouvelle du résultat des essais thérapeutiques. En effet, il n'est pas suffisant de constater qu'un traitement est associé à un bénéfice cardiovasculaire par rapport à une population similaire soumise au placebo. Il faut aussi idéalement essayer de déterminer la proportion du risque attribuable à ce facteur de risque prévenu par le traitement. Idéalement, si on prévient 100 % du risque attribuable, il n'y a plus de risque résiduel.

Quantification du risque résiduel dans l'hypertension artérielle traitée

La proportion d'individus traités par antihypertenseurs ou hypolipémiants augmentant dans les pays industrialisés, il importe d'évaluer, au niveau des populations, le risque cardiovasculaire de ces sujets, en prenant en considération le niveau de leurs facteurs de risque sous traitement. Afin d'analyser les relations entre la prise de traitements chroniques à tropisme cardiovasculaire et le risque coronaire, nous avons utilisé les données de l'étude épidémiologique prospective



d'observation de l'infarctus du myocarde (PRIME), qui a inclus des populations françaises (3 centres) et irlandaise (1 centre) : dans chaque centre, 2 500 hommes âgés de 50 à 59 ans, indemnes de maladie coronaire, suivis pendant 5 ans. Cette analyse a montré que la prise d'un traitement antihypertenseur était significativement et positivement associée au niveau de risque coronaire observé (RR = 1,60; IC₉₅ : 1,18-2,16), mais pas la prise d'hypolipémiants (RR = 1,15; IC₉₅ : 0,77-1,73), et cela après ajustement sur les facteurs de risque classiques (âge, tabagisme, cholestérol total, HDL-cholestérol et pression artérielle systolique [PAS]). Les analyses par sous-groupes ont montré que ces résultats s'appliquaient :

- aux bêtabloquants et aux antagonistes calciques, mais pas aux diurétiques ni aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- à la fois à l'angor et aux événements coronaires sévères ;
- dans les populations françaises seulement et pas en Irlande.

Bien que l'étude PRIME n'ait pas été conçue pour tester la capacité de différentes drogues à prévenir la survenue d'événements coronaires, ces résultats font penser que les molécules antihypertensives pourraient être associées à un risque coronaire résiduel significatif chez les hommes d'âge moyen. Il semble donc important de considérer l'existence d'un traitement antihypertenseur dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire individuel (4) [figure 1].

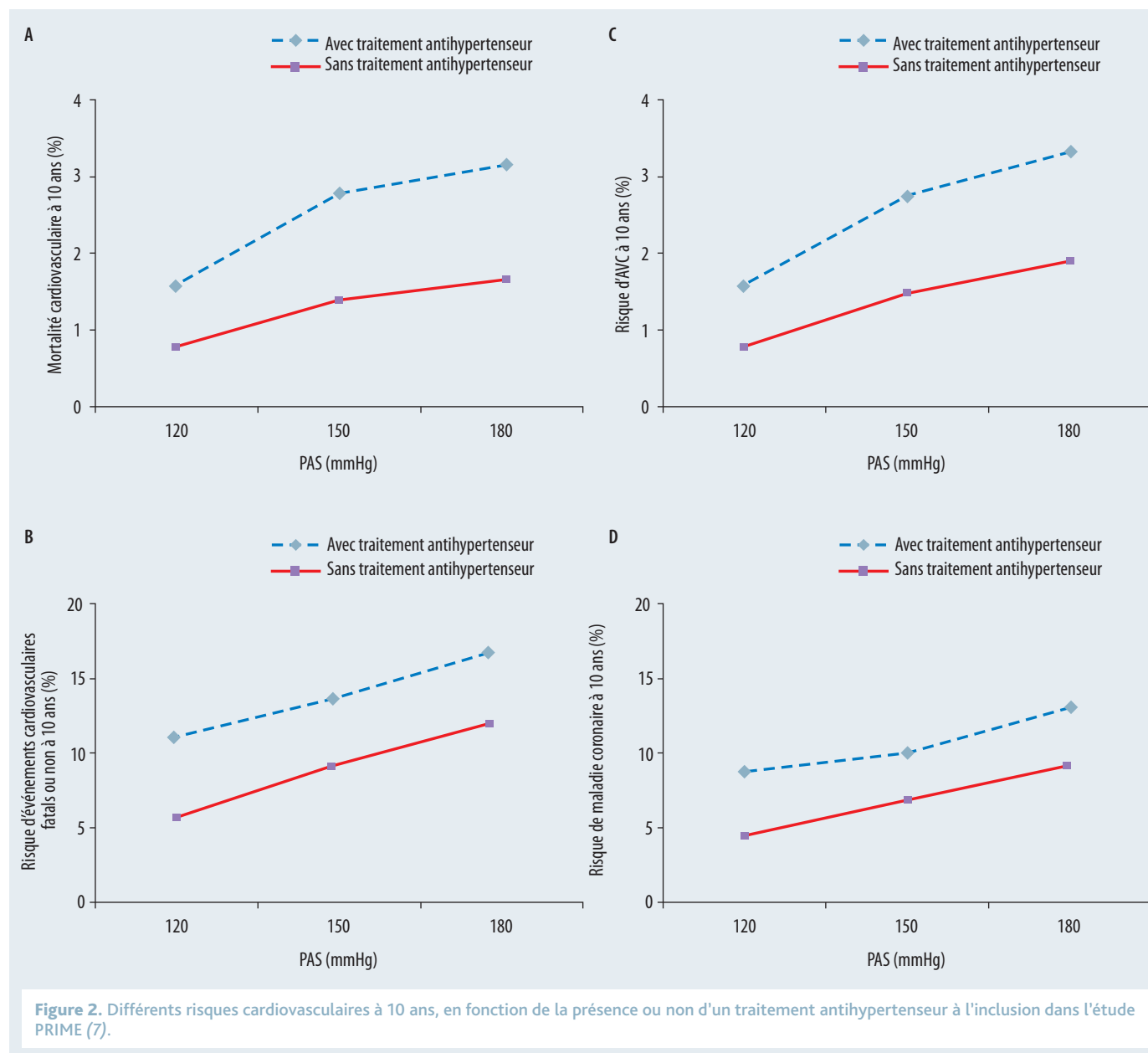
Ces résultats ont été publiés en 2004 ; depuis, des données provenant du suivi d'autres cohortes ont été rapportées, elles aussi en faveur de l'existence d'un risque résiduel ; comme par exemple l'analyse de la population de Framingham (5) ou encore l'analyse d'une cohorte britannique comportant plusieurs centaines de milliers de sujets (6).

L'analyse à 10 ans de l'étude PRIME confirme, avec plus de puissance, les données mises en évidence à 5 ans en matière d'événements coronaires et retrouve des résultats similaires concernant la survenue des accidents vasculaires cérébraux, et même la mortalité cardiovasculaire (7) [figure 2].

Quelles explications, quelles conséquences ?

L'existence d'un risque résiduel en matière d'hypertension artérielle doit faire réfléchir à l'optimisation des stratégies de prise en charge. Plusieurs axes doivent être discutés, en termes à la fois de mécanismes mais aussi de stratégies :

- Le timing de la mise en place d'un traitement antihypertenseur (médicamenteux ou non). En effet, le risque résiduel peut être compris comme l'existence de lésions artérielles irréversibles (fibrose) lors de la mise en place des traitements. Il faudrait traiter plus tôt ;
- Les objectifs tensionnels. Si risque résiduel il y a, pour obtenir un niveau de risque équivalent à un groupe d'individus ayant une PAS de 140 mmHg, il faudrait peut-être envisager d'avoir plutôt sous traitement une PAS de 120 mmHg. Notons que l'étude ACCORD récemment publiée ne confirme pas cette hypothèse (8) ;
- Une vision plus pharmacologique du risque résiduel amènerait à considérer le fait que les antihypertenseurs actuellement disponibles pourraient avoir des effets délétères en plus de leurs effets bénéfiques, notamment en raison des mécanismes de contre-régulation. Cette explication plaiderait en faveur du développement de nouvelles molécules, de l'utilisation plus large des associations ou d'une étude plus précise des divers effets des différentes posologies prescrites ;
- Une vision plus épidémiologique du risque résiduel concerne l'individualisation des stratégies thérapeutiques. Les essais thérapeutiques actuels comparent une drogue à une autre chez tous les patients inclus, alors qu'en fonction de différentes caractéristiques a priori, on pourrait penser que tel



ou tel groupe de patients aurait plus ou moins de bénéfice avec telle ou telle drogue ou telle ou telle association. Cette individualisation des stratégies thérapeutiques est, bien entendu, très complexe à tester dans le cadre d'essais thérapeutiques conventionnels;

➤ Sur le plan pragmatique, quelles que puissent être les explications physiopathologiques du risque résiduel, l'existence de ce risque devrait faire adopter des objectifs plus exigeants, non seulement pour la tension mais aussi pour les facteurs de risque cardiovasculaire associés. L'étude ASCOT-LLA a d'ailleurs

montré qu'une telle stratégie pourrait être très efficace (9).

➤ Aussi doit-on se demander si la pression humérale reflète vraiment la pression artérielle aortique chez l'hypertendu. En effet, on sait maintenant que la pression aortique est plus étroitement associée au pronostic que la pression humérale (10), et une part du risque résiduel pourrait donc s'expliquer par la réduction de l'amplification de la pression artérielle entre les artères centrales (aortes) et les artères périphériques (brachiales) chez l'hypertendu par rapport au normotendu. La pression humérale

n'aurait pas la même "signification centrale" chez l'hypertendu et chez le normotendu, surtout en présence d'antihypertenseurs ayant peu d'effets sur la pression centrale (bêtabloquants et thiazidiques notamment) [11].

► Enfin, une hypothèse toute récente, mise en avant par P.M. Rothwell, consisterait à ne plus considérer exclusivement le niveau moyen de la pression artérielle, mais aussi sa variabilité dans le temps. Le risque résiduel peut alors être dû en partie à une plus grande variabilité de la pression artérielle chez les hypertendus traités, malgré une pression artérielle moyenne normalisée (12).

Conclusion

Trois définitions très différentes du risque résiduel ont été publiées dans la littérature médicale. La première, celle des infectiologues, correspond au

risque incompressible, le risque en deçà duquel on ne peut descendre. La seconde, celle des lipidologues, représente le risque absolu des patients traités par statine et qui correspond à un niveau non optimal de LDL-cholestérol, à d'autres facteurs de risque lipidiques (taille des LDL, niveau et type de HDL, etc.), et aux autres facteurs de risque cardiovasculaire (non lipidiques). Enfin, la dernière représente, pour un facteur de risque donné, le risque d'une population traitée pour ce facteur de risque par rapport à une population qui ne présente pas ce facteur de risque, toutes choses égales par ailleurs. Finalement, quel que soit le périmètre du risque résiduel, son existence, indiscutable en 2010, pousse à l'obtention de cibles plus exigeantes sous traitement, à la mise en place plus précoce de traitements (médicamenteux ou non), à l'innovation et à l'individualisation des stratégies thérapeutiques, et à une meilleure prise en considération des facteurs de risque associés. ■

Références bibliographiques

1. Le Pont F, Massari V, Jullien AM, Costagliola D, Valleron AJ. Anti-HBc testing can decrease the residual risk of transfusion-related HIV transmission by more than one third. *Vox Sang* 1990;59:248-50.

2. Maher V, Sinfuego J, Chao P, Parekh J. Primary prevention of coronary heart disease. What has WOSCOPS told us and what questions remain? *West Of Scotland Coronary Prevention Study*. *Drugs* 1997;54:1-8.

3. Nilsson P, Andersson DK, Andersson PE et al. Cardiovascular risk factors in treated hypertensives—a nationwide, cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med* 1993;233:239-45.

4. Blacher J, Evans A, Arveiler D et al.; PRIME study group. Residual coronary risk in men aged 50-59 treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study. *J Hypertens* 2004;22:415-23.

5. D'Agostino RB Sr, Vasani RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.

6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136-47.

7. Blacher J, Evans A, Arveiler D; PRIME study group. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME study. *J Hum Hypertens* 2010;24:19-26.

8. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.

9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average

or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

10. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-8.

11. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009;15:272-89.

12. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-48.