

## Introduction

Un taux de cholestérol élevé est reconnu comme l'une des principales causes de l'athérosclérose. Cependant, depuis plus d'un demi-siècle, certains remettent cette notion en question. Mais de quel côté est la vérité, et pourquoi ne pouvons-nous pas parvenir à une conclusion définitive après tout ce temps et avec de plus en plus de données scientifiques disponibles ? Nous croyons que la réponse est très simple : pour la partie qui défend cette théorie dite du cholestérol, le montant en jeu est trop important pour perdre la bataille. La question du cholestérol est l'une des plus grandes questions en médecine où la loi de l'économie prévaut. De plus, les partisans de la théorie considèrent cette notion comme un « fait » simple, irréfutable et auto-explicatif. Ils pourraient bien penser que ceux qui s'opposent à la théorie du cholestérol - ou plutôt à l'« hypothèse » du cholestérol - ne sont que des excentriques. Nous, comme ceux qui s'opposent à l'hypothèse, comprenons très bien leur argument. En effet, le premier auteur de ce numéro supplémentaire (TH) avait été un fervent défenseur de l'hypothèse du cholestérol jusqu'à quelques années après que l'étude scandinave 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) eut rapporté les bienfaits du traitement aux statines dans *The Lancet* en 1994. Pour être honnête avec les lecteurs, il avait l'habitude de persuader les personnes ayant un taux de cholestérol élevé de prendre des statines. Il a même donné une conférence ou deux à des médecins généralistes pour faire la promotion des bienfaits des statines. Des erreurs terribles et impardonnables, étant donné ce que nous avons appris à savoir et que nous savons clairement maintenant.

Dans ce numéro complémentaire, nous explorons le contexte de l'hypothèse du cholestérol en utilisant des données obtenues principalement du Japon, le pays où les campagnes théoriques anti-cholestérol peuvent être menées plus facilement que dans tout autre pays. Mais pourquoi cela ? Est-ce parce que les chercheurs japonais qui défendent l'hypothèse reçoivent moins d'appui des compagnies pharmaceutiques que les chercheurs étrangers ? Pas du tout. Parce que les chercheurs japonais sont indolents et faibles ? Non, bien sûr que non. Parce que le public japonais est sceptique quant aux bienfaits de la thérapie médicale ? Non, ils acceptent généralement tout ce que les médecins disent ; malheureusement, cela est aussi compliqué par le fait que les médecins n'ont pas assez de temps pour étudier eux-mêmes la question du cholestérol, ce qui les

laisse simplement à accepter l'information fournie par l'industrie pharmaceutique. En lisant ce numéro supplémentaire, vous comprendrez pourquoi le Japon peut être le point de départ de la campagne théorique contre le cholestérol. La relation entre la mortalité toutes causes confondues et les taux de cholestérol sérique au Japon est très intéressante : la mortalité diminue en fait avec des taux de cholestérol total ou de lipoprotéines de basse densité (LDL) plus élevés, comme l'indiquent la plupart des études épidémiologiques de la population générale au Japon. Ce lien de parenté ne s'observe pas aussi facilement dans d'autres pays, sauf dans les populations âgées où le même lien existe dans le monde entier. La mortalité due aux maladies coronariennes au Japon ne représente qu'environ 7 % de la mortalité toutes causes confondues depuis des décennies, soit un taux bien inférieur à celui observé dans les pays occidentaux. La théorie selon laquelle plus le taux de cholestérol est bas, mieux c'est dans le cas du Japon - en fait, c'est exactement le contraire. Parce que le Japon est unique en termes de phénomène lié au cholestérol, il est facile de trouver des failles dans l'hypothèse du cholestérol. En nous basant sur des données japonaises, nous proposons une nouvelle orientation dans l'utilisation des médicaments contre le cholestérol pour la promotion de la santé mondiale ; à savoir, reconnaître que le cholestérol est un facteur de risque négatif pour la mortalité toutes causes confondues et réexaminer notre utilisation des médicaments contre le cholestérol en conséquence. Nous croyons qu'il s'agit là du point de départ d'un changement de paradigme non seulement dans la façon dont nous comprenons le rôle du cholestérol dans la santé, mais aussi dans la façon dont nous offrons le traitement du cholestérol.

Les lignes directrices pour le cholestérol sont donc un autre domaine d'une grande importance. En effet, la majeure partie de ce numéro complémentaire (à partir du chapitre 4) est consacrée à notre examen détaillé et critique des directives publiées par la Japan Atherosclerosis Society. Nous consacrons une grande partie de ce travail à ces lignes directrices parce qu'elles sont généralement tenues en haute estime au Japon et que le mécanisme d'administration de la santé publique du pays s'y conforme sans contredit. Les médecins, eux aussi, ont tendance à simplement obéir aux lignes directrices ; leur charge de travail ne leur permet souvent pas d'explorer la question avec suffisamment de rigueur pour connaître la vérité et ils ont peur des litiges s'ils ne suivent pas les lignes directrices dans leur pratique quotidienne. Ces chapitres décrivent clairement certaines des lacunes des lignes directrices - des lacunes qui sont si graves qu'il devient évident que les temps doivent changer et que les lignes directrices doivent être mises à jour.

Notre but en rédigeant ce numéro supplémentaire est d'aider tout le monde à mieux comprendre le problème du cholestérol que par le passé, et nous espérons exposer les raisons pour lesquelles un changement de paradigme dans le traitement du cholestérol est nécessaire, et le plus tôt sera le mieux. En terminant, nous tenons à souligner que nous n'avons reçu aucun financement à l'appui de la rédaction ou de la publication de ce numéro supplémentaire et que nos déclarations de conflits d'intérêts sont présentées en entier à la fin.

### *Note sur les unités utilisées dans la présente émission*

Nous utilisons deux systèmes unitaires pour rapporter les concentrations de cholestérol sanguin et de triglycérides : mmol/l et mg/dl. Cela s'explique par le fait que les chercheurs japonais (et probablement les chercheurs américains) ne sont pas habitués à utiliser le système mmol/l. Si les papiers originaux que nous citons utilisent le système mmol/l, nous utilisons d'abord ce système suivi de mg/dl, et vice versa. Les équations suivantes sont utilisées dans ce numéro complémentaire pour la majeure partie de la partie :  $1 \text{ mmol/l} = 38,67 \text{ mg/dl}$  pour le cholestérol et  $1 \text{ mmol/l} = 89 \text{ mg/dl}$  pour les triglycérides (nous utilisons deux chiffres significatifs pour le coefficient des triglycérides, car il dépend des espèces d'acides gras).

## 1 Cholestérol et mortalité

**Résumé :** La mortalité toutes causes confondues est le résultat le plus approprié à utiliser dans l'étude des facteurs de risque de maladies mettant la vie en danger. La section 1 traite de la mortalité toutes causes confondues en fonction du taux de cholestérol, tel que déterminé par de vastes études épidémiologiques au Japon. Dans l'ensemble, on observe une tendance inverse entre la mortalité toutes causes confondues et le taux de cholestérol total (ou taux de lipoprotéines de basse densité[LDL]) : le taux de cholestérol mortel est le plus élevé sans exception dans le groupe le plus faible. Si elle se limite aux personnes âgées, cette tendance est universelle. Comme nous le verrons à la section 2, les personnes âgées ayant les taux de cholestérol les plus élevés ont les taux de survie les plus élevés, peu importe où elles vivent dans le monde.

### 1.1 Cholestérol et mortalité toutes causes confondues au Japon

La mortalité toutes causes confondues est le résultat le plus approprié pour les études interventionnelles et épidémiologiques lorsqu'il s'agit d'étudier les facteurs de risque de maladies mettant la vie en danger. Comme le montre le tableau 1, les PDQ® Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (National Cancer Institute) classent la mortalité totale (c.-à-d. la survie globale à partir d'une période définie) comme le résultat le plus important pour les patients, le plus facilement défini et le moins sujet au biais du chercheur[1]. Le tableau a été créé à l'origine pour les études sur le traitement du cancer, mais les points A-D s'appliquent à toute maladie mettant la vie en danger. Si l'on met l'accent sur la mortalité par cause plutôt que sur la mortalité toutes causes confondues, la situation paradoxale suivante pourrait se produire.

Supposons que A soit une maladie potentiellement mortelle et que B soit un facteur de risque pour A, alors les personnes qui se trouvent à la meilleure extrémité du continuum du facteur de risque B en termes de mortalité toutes causes confondues sont probablement les plus en santé et les dernières à être traitées pour le facteur de risque B. Ce principe simple devrait être respecté partout, sinon beaucoup d'entre nous seront traités par des médicaments inutiles. Il est donc très regrettable que ce soit le cas pour le cholestérol au Japon, et probablement dans tous les pays avancés. Cette section discute de la relation entre les taux de cholestérol et la mortalité toutes causes

confondues au Japon, et vous constaterez peut-être que ce que vous avez appris sur le cholestérol n'est pas vraiment le cas.

**Tableau 1.** *Résistance des critères d'évaluation*

*Les paramètres couramment mesurés pour les études sur le traitement du cancer chez l'adulte et l'enfant sont énumérés ci-dessous par ordre décroissant d'intensité :*

*A) Mortalité totale (ou survie globale à partir d'un temps défini). Ce résultat est sans doute le plus important pour les patients et est aussi le plus facile à définir et le moins sujet à la partialité de l'enquêteur.*

*B) Mortalité due à une cause spécifique (ou mortalité due à une cause spécifique à partir d'une période définie). Bien qu'il puisse s'agir de l'élément biologique le plus important d'une intervention spécifique à une maladie, il s'agit d'un critère d'évaluation plus subjectif que celui de la mortalité totale et plus susceptibles d'être biaisés par l'enquêteur dans sa détermination. Ce paramètre peut également ne pas tenir compte des effets importants de la thérapie qui peut en fait raccourcir la survie globale.*

*C) Une qualité de vie soigneusement évaluée. Il s'agit d'un paramètre extrêmement important pour les patients. Une documentation minutieuse de ce critère d'évaluation dans le cadre d'un plan d'étude solide est donc suffisante pour que la plupart des médecins intègrent un traitement dans leur pratique.*

*D) Les substituts indirects.*

*i. Survie sans événement.*

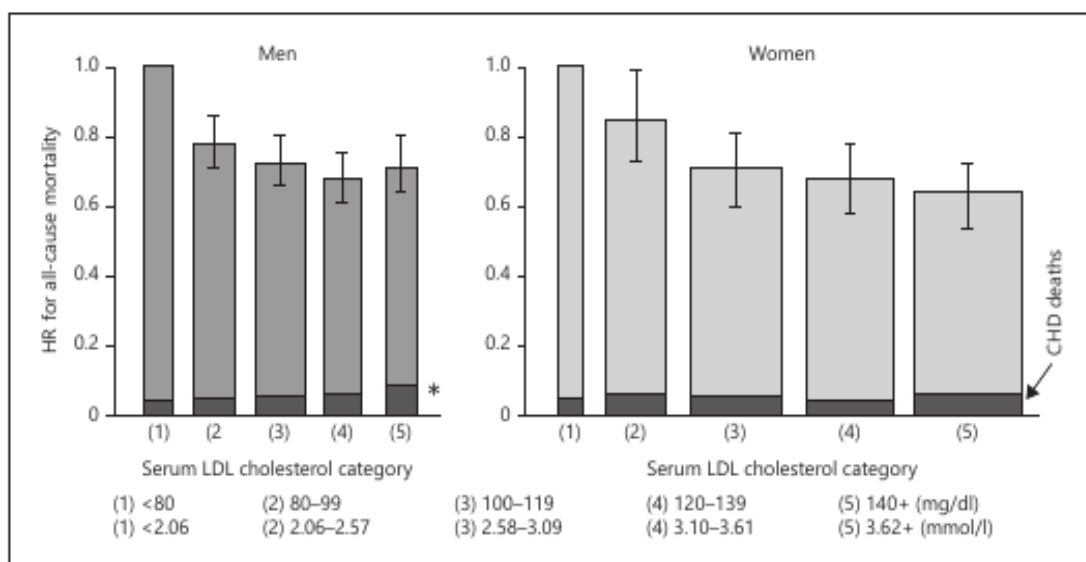
*ii. Survie sans maladie.*

*iii. Survie sans progression.*

*iv. Taux de réponse tumorale.*

*Ces paramètres peuvent faire l'objet d'une interprétation par l'investigateur. Plus important encore, ils peuvent, mais pas automatiquement, se traduire en avantages directs pour le patient, comme la survie ou la qualité de vie. Néanmoins, il est rationnel dans de nombreuses circonstances d'utiliser un traitement qui améliore ces paramètres de substitution dans l'attente d'un paramètre plus définitif à l'appui de son utilisation.*

*Cette liste se trouve dans PDQ® Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies[1].*



**Fig. 1-1.** Relation entre le taux de cholestérol sérique des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le rapport de risque (HR) pour la mortalité toutes causes confondues : étude sanitaire de la préfecture d'Ibaraki[2]. Au total, 30 802 hommes et 60 417 femmes ont été suivis pendant une période médiane de 10,3 ans. Les HR ont été ajustées en fonction de l'âge et des facteurs confusionnels potentiels (catégories de pression artérielle, utilisation de médicaments antihypertenseurs, diabète sucré, utilisation de médicaments lipidiques, indice de masse corporelle, gamma-glutamyl transférase, tabagisme, consommation d'alcool, dysfonctionnement rénal et lipoprotéines haute densité (catégories cholestérol et triglycérides).

L'ombrage gris foncé représente les décès dus aux maladies coronariennes (MC). La hauteur de la barre pour les décès par coronaropathie est fixée en fonction du rapport entre le nombre de décès par coronaropathie et les décès toutes causes confondues dans les groupes respectifs. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe.

Les lignes verticales représentent des intervalles de confiance à 95 %. Les HR pour la mortalité toutes causes confondues pour chaque augmentation de l'écart-type du cholestérol LDL étaient de 0,88 (0,85 à 0,91) et 0,90 (0,86 à 0,93) pour les hommes et les femmes, respectivement. \* significativement différent du groupe de référence (<80 mg/dl) en ce qui concerne les décès par coronaropathie.

La figure 1-1 montre la relation entre la mortalité toutes causes confondues et les taux de cholestérol LDL au Japon, telle que déterminée par la plus grande étude épidémiologique – the Ibaraki Prefecture Health Study – menée au Japon ces dernières années[2]. Les hommes et les femmes (n = 91 219) âgés de 40 à 79 ans sans antécédents d'AVC ou de maladie coronarienne (MCV) ont été suivis pendant 10,3 ans. Le rapport de risque (HR) de la mortalité toutes causes confondues, ajusté en fonction de l'âge et de nombreux facteurs confondants potentiels, a été calculé en fonction des taux de cholestérol LDL et a révélé que la mortalité toutes causes confondues était es-

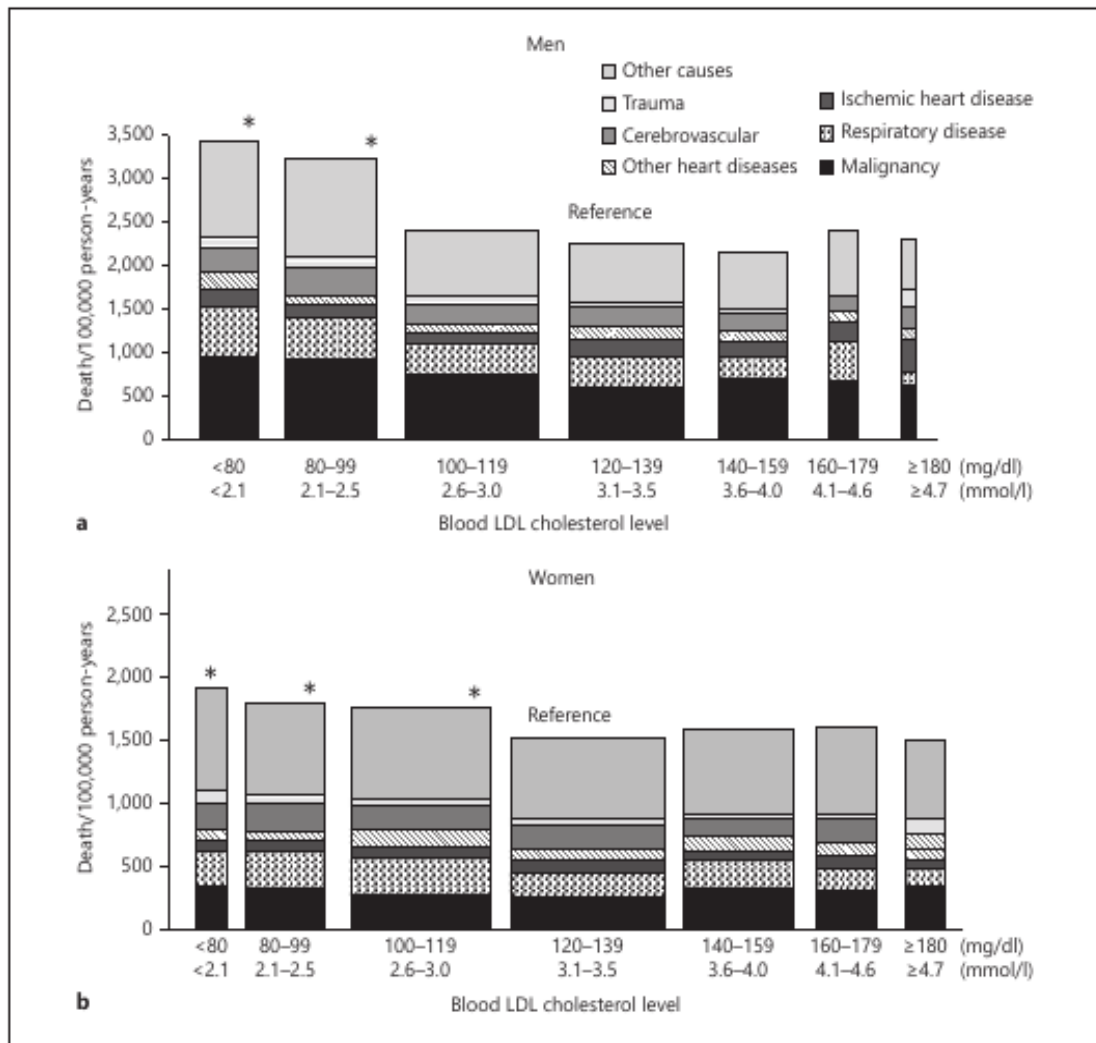
sentiellement inversement corrélée aux taux de cholestérol LDL chez les hommes et les femmes.

La première réaction des défenseurs bien informés de la théorie du cholestérol aux résultats de cette étude japonaise serait que ce genre de phénomène peut être facilement expliqué par la présence de participants atteints d'une maladie grave subclinique (p. ex. un cancer caché) où certains d'entre eux dont le taux de cholestérol était inférieur sont morts pendant la période étudiée (cause inverse). Pour exclure cette possibilité de causalité inverse, les auteurs de l'étude ont ré-analysé les données en excluant les décès survenus au cours des deux premières années suivant la mesure de référence et, ce qui est intéressant, ont constaté que leurs résultats initiaux n'avaient pas changé substantiellement[2].

La figure 1-1 montre également la relation entre le taux de cholestérol LDL et la mortalité par maladies coronariennes selon le sexe. Chez les hommes, le ratio de mortalité par coronaropathie est significativement plus élevé que celui du groupe le plus faible. Cependant, chez les femmes, aucune différence n'a été observée entre les groupes. La figure 1-1 est une bonne représentation de la situation au Japon en ce qui concerne le cholestérol. Cette relation entre le cholestérol et la mortalité due aux maladies coronariennes n'est pas liée aux différences génétiques entre les populations occidentales et japonaises. Les émigrés japonais à Hawaï, où la culture japonaise est encore préservée dans une certaine mesure, avaient des taux de mortalité par maladies coronariennes intermédiaires entre ceux des hommes japonais vivant au Japon et ceux des hommes américains japonais vivant à San Francisco, où ce dernier groupe avait une mortalité similaire à celle de la population générale à San Francisco[3].

Il semble donc que le cholestérol ne soit pas nécessairement une substance délicate après tout, et qu'il peut en fait être un marqueur d'une vie saine et d'organes sains.

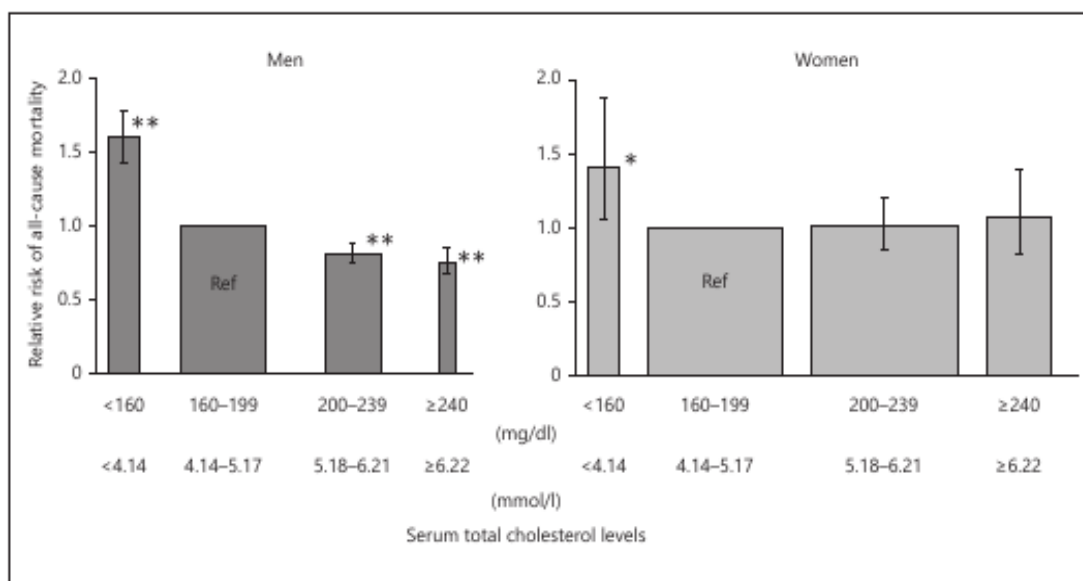
Une autre étude épidémiologique à grande échelle menée au Japon est l'étude d'Isehara, qui a analysé les données recueillies lors des examens annuels des résidents de la ville d'Isehara (population : environ 100 000) entre 1994 et 2004[4]. Au cours de la période d'étude, les citoyens japonais âgés de  $\geq 40$  ans étaient éligibles aux examens de santé annuels fournis par les autorités locales conformément à la loi sur les soins de santé pour les personnes âgées (1982 ; remplacée par une nouvelle législation en 2007). La base de données finale contenant des données sur 8 340 hommes ( $64 \pm 10$  ans) et 13 591 femmes ( $61 \pm 12$  ans) a été compilée après l'application des critères d'exclusion suivants : décès dans l'année suivant la ligne de base, données incomplètes sur les lipides, suivi d'un seul examen de contrôle, et taux de triglycérides



**Fig. 1-2.** Cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et mortalité chez (a) hommes et (b) femmes : the Isehara Study[4]. Sur 11 ans (1994-2004), 8 340 hommes ( $64 \pm 10$  ans) et 13 591 femmes ( $61 \pm 12$  ans) ont été suivis à Isehara City, Japon. Les décès survenus au cours de la première année du suivi ont été exclus. La période de suivi moyenne était de 7,1 ans. L'analyse de régression des risques proportionnels de Cox a été utilisée pour calculer les risques relatifs ajustés selon l'âge chez les hommes et les femmes. \*  $p = 0,001$ , analyse de régression des risques proportionnels de Cox avec ajustement de Bonferroni. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe.

sériques dépassant les limites établies par l'équation de Friedewald (400 mg/dl ou 4,5 mmol/l ; 198 hommes et 126 femmes). Les taux moyens de cholestérol LDL sanguin ont été calculés pour les individus à partir de toutes les valeurs de cholestérol LDL disponibles, à l'exception de leur dernier bilan de santé. Le suivi moyen pour tous les sujets de la base de données finale était de 7,1 ans (6,7 ans pour les hommes et 7,3 ans pour les femmes). Les taux de cholestérol LDL ont été divisés en 7 groupes à des intervalles de 20 mg/dl (0,5 mmol/l). Le cholestérol LDL s'est à



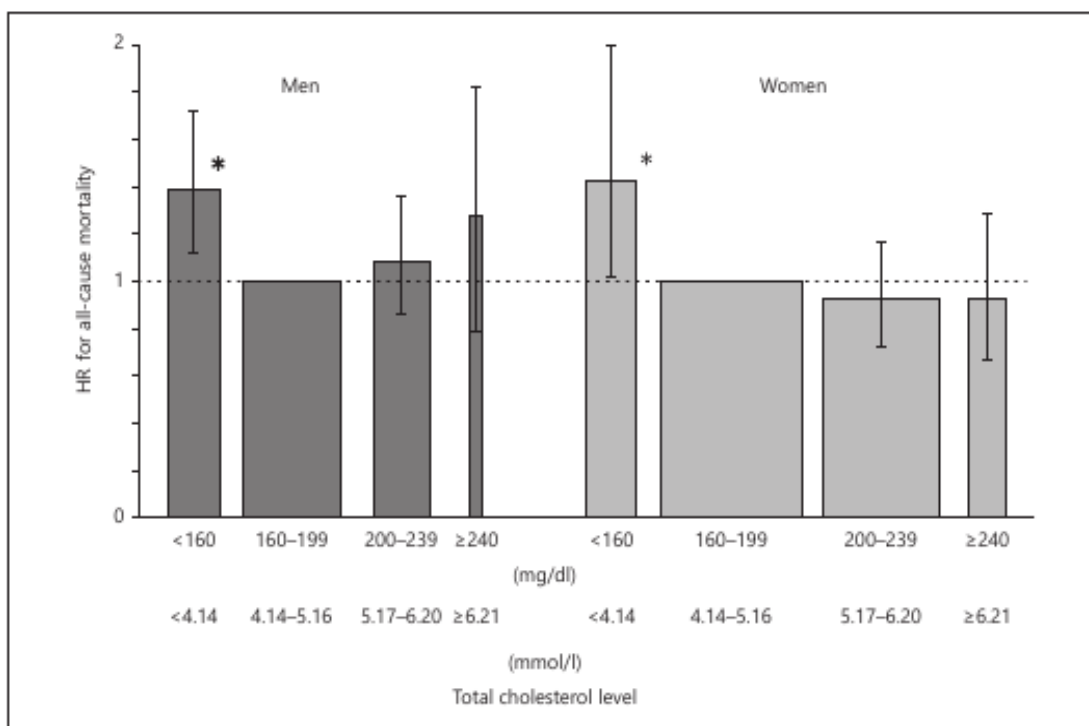


**Fig. 1-3.** Cholestérol et mortalité toutes causes confondues au Japon : méta-analyse[5]. Cette méta-analyse comprenait cinq rapports et excluait les rapports publiés avant 1995, ceux basés sur une cohorte <5 000 sujets et ceux qui ne contenaient aucune information sur le nombre de décès dans chaque groupe de cholestérol. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. Nombre total de sujets : 173,539. \*  $p = 0,02$ , \*\*  $p = 0,0001$ .

nouveau révélé être un facteur de risque négatif pour la mortalité toutes causes confondues (fig. 1-2). Il est à noter que les taux de mortalité dus au cancer chez les hommes et aux maladies respiratoires non cancéreuses (pneumonie la plus fréquente) chez les hommes et les femmes étaient les plus faibles dans les groupes à cholestérol élevé.

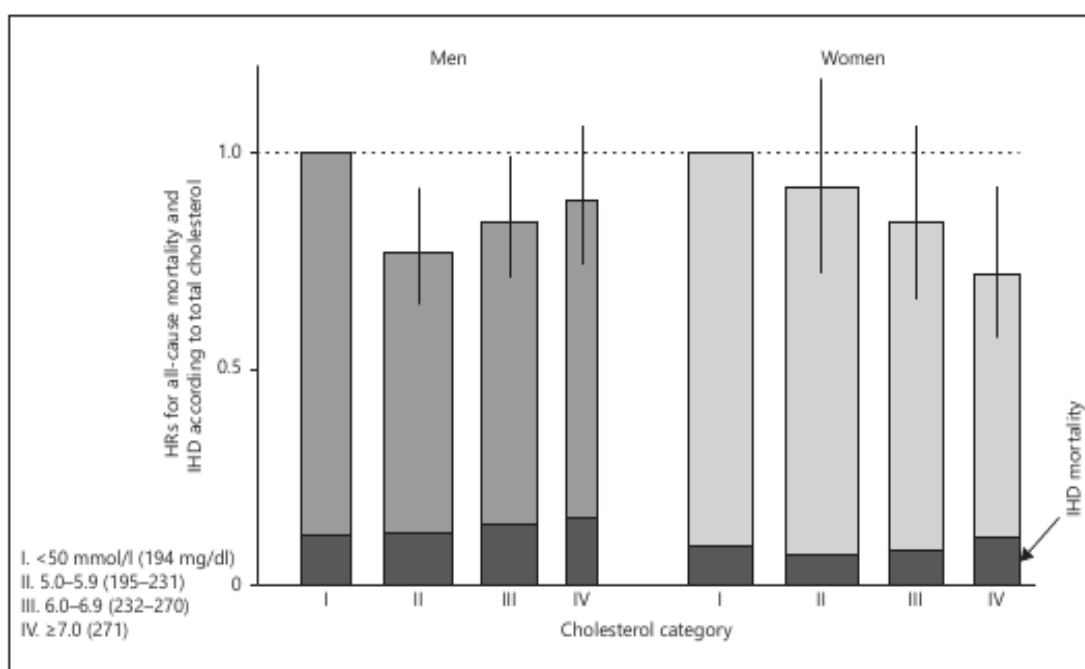
En 2007, Kirihara et al. ont effectué une méta-analyse de la relation entre le taux de cholestérol total et la mortalité toutes causes confondues au Japon[5]. Comme les régimes alimentaires japonais changent depuis des décennies, les rapports publiés avant 1995 n'ont pas été inclus, ce qui en laisse 5 pour analyse. Comme le montre la figure 1-3, les résultats indiquent que les taux de cholestérol total  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6.22$  mmol/l) ne devraient pas en fait être considérés comme un trouble lipidique. La question de l'hypercholestérolémie familiale (HF) sera traitée séparément ci-dessous.

L'une des études épidémiologiques les plus récentes et les plus importantes au Japon est la Jichi Medical School Cohort Study, une étude de cohorte communautaire menée dans 12 régions rurales du Japon[6]. Les participants à l'étude étaient 12 334 adultes en bonne santé âgés de 40 à 69 ans qui ont été suivis pendant 11,9 ans en moyenne. Comme le montre la figure 1-4, les taux de mortalité toutes causes



**Fig. 1-4.** Cholestérol total et mortalité toutes causes confondues : Jichi Medical School Cohort Study[6]. Plus de 12 000 hommes et femmes âgés de 40 à 69 ans dans 12 régions différentes du Japon ont été suivis pendant 11,9 ans en moyenne. Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé en tenant compte de l'âge, de la tension artérielle systolique, du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité, du tabagisme, de l'alcool et de l'indice de masse corporelle. La relation entre un faible taux de cholestérol et une augmentation de la mortalité n'a pas changé, même en excluant les décès dus à une maladie du foie ou les décès survenus dans les cinq années suivant l'enquête de référence. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. \* Signifide référence (160-199 mg/dl, 4,14-5,16 mg/dl, 4,14-5,16 mmol/l). HR = Rapport de risque.

confondues étaient significativement plus élevés dans les groupes à faible taux de cholestérol que dans les groupes de référence, tant chez les hommes que chez les femmes. Même l'exclusion des décès survenus dans les cinq années suivant l'enquête de référence n'a pas modifié la relation entre un faible taux de cholestérol et un taux de mortalité élevé. Le même cas était apparent lorsque les décès dus à une maladie du foie étaient exclus. Cette constatation est incompatible avec l'idée que l'association entre un taux de cholestérol faible et un taux de mortalité élevé pourrait être attribuable à la présence de participants atteints d'une maladie du foie dans le groupe de cholestérol le plus faible. Nous discuterons de la maladie du foie plus particulièrement dans les chapitres suivants (chapitre 2, section 4 et chapitre 5, section 1).



**Fig. 1-5.** Rapports de risque (HR) pour la mortalité toutes causes confondues et les cardiopathies ischémiques (IHD) selon le taux de cholestérol total selon l'étude « Norway : HUNT 2 Study »[9]. Au total, 52 087 Norvégiens âgés de 20 à 74 ans ont été suivis pour calculer la mortalité par cause pendant 10 ans. Les HR ont été ajustés en fonction de l'âge, du tabagisme et de la tension artérielle systolique. La hauteur de la barre noire indiquant les décès liés au IHD est fixée en fonction du rapport entre le nombre de décès liés au IHD et le nombre de décès toutes causes confondues dans la même colonne. Les HR pour la mortalité de l'IHD dans les catégories de cholestérol II à IV n'étaient pas significativement différents de ceux de la catégorie de cholestérol I chez les hommes ou les femmes. La largeur de chaque column est proportionnel au nombre de participants dans ce groupe. Les augmentations des HR pour 1 mmol/l (39 mg/dl) de cholestérol étaient les suivantes 0,98 (0,93-1,03) pour les hommes et 0,94 (0,89-0,99) pour les femmes.

La mortalité toutes causes confondues chez les hommes est en forme de U. Dans l'étude de cohorte de la faculté de médecine Jichi (*Jichi Medical School Cohort Study*), les effets de la présence de participants atteints de HF avaient tendance à être exagérés dans le groupe où le taux de cholestérol était le plus élevé ; en d'autres termes, plus de participants atteints de HF étaient concentrés dans le groupe de cholestérol le plus élevé. Ce phénomène tend à se manifester lorsque la tranche d'âge des participants est plutôt faible (aucun des participants n'était âgé de  $\geq 70$  au départ) et lorsqu'il y a de nombreuses zones de recrutement. Par exemple, s'il n'y a qu'une seule zone de recrutement, plus il y a de participants recrutés, plus le ratio de participants avec HF à l'ensemble des participants se rapproche du ratio général de HF au Japon (0,2 %). Toutefois, s'il y a de nombreuses zones de recrutement, le biais de sélection des parti-

cipants atteints de HF peut faire grimper les ratios de HF à beaucoup plus de 0,2 % et la mortalité toutes causes confondues dans le groupe où le taux de cholestérol est le plus élevé peut en conséquence augmenter. Nous reviendrons plus loin sur cette question importante de la proportion de sujets atteints de HF (chapitre 3, section 3). Quoiqu'il en soit, ce que nous pouvons déjà dire, c'est qu'un taux de cholestérol élevé n'est pas un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues.

Nous terminerons cette section en mentionnant brièvement les résultats d'une autre étude épidémiologique japonaise, NIPPON DATA80[7]. Elles présentent un intérêt particulier, car il s'agit de la seule étude épidémiologique réalisée au Japon qui ait jamais révélé que des taux élevés de cholestérol constituent un facteur de risque important pour la mortalité toutes causes confondues. Décrire le tableau précis de cette étude justifie un chapitre entier (chapitre 5), mais pour l'instant, il suffit de dire que l'étude est d'un intérêt considérable parce que la partie la plus importante des Lignes directrices pour la prévention des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses 2012 (JASG2012)[8], publiées en juin 2012, dépend presque exclusivement de NIPPON DATA80 pour calculer le risque de décès par maladies cardiovasculaires.

En résumé, presque tous les étalons épidémiologiques japonais montrent qu'un taux de cholestérol élevé est un bon indicateur de longévité. Malheureusement, cependant, de nombreux médecins japonais tentent de réduire le taux de cholestérol des patients sans tenir dûment compte de ces résultats globaux. La Société japonaise d'athérosclérose (JAS) a publié pour la première fois en 1997 les Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement des maladies athéroscléreuses et les a révisées plusieurs fois depuis. Cependant, les taux optimaux de cholestérol ou de cholestérol LDL en termes de mortalité toutes causes confondues n'ont pas encore été donnés.

## **1.2 Les personnes âgées ayant un taux de cholestérol élevé vivent plus longtemps, quel que soit leur lieu de résidence.**

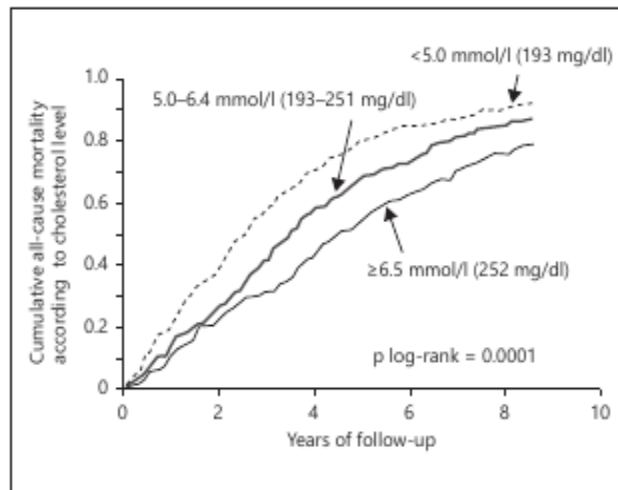
Avant de décrire la relation entre la mortalité toutes causes confondues et les taux de cholestérol sérique total ou LDL chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie, commençons par en parler dans la population générale. Dans les pays bien développés, la relation ne ressemble pas à celle observée au Japon, où, comme nous l'avons vu à la section 1, plus le taux de cholestérol est élevé, plus le taux de mortalité est faible. Cependant, selon Petursson et al, un phénomène similaire à celui observé au Japon existe dans la population générale de Norvège[9]. 52 087 Norvégiens âgés de 20 à 74 ans ont été suivis pendant 10 ans dans le cadre de l'étude HUNT 2 (1995-1997) sur la santé de leur Nord-Trøndelag. Comme le montre la figure 1-5, plus le

taux de cholestérol total est élevé, plus le taux de mortalité des femmes est faible. Il est intéressant de noter que les résultats pour les hommes et les femmes sont presque tous identiques à ceux de l'étude de la Jichi Medical School (fig. 1-4).

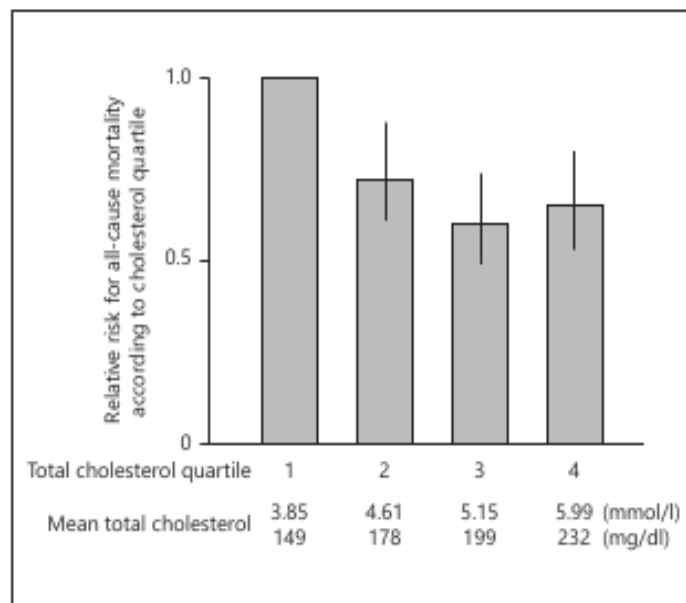
Dans leur rapport, Petursson et coll. ont indiqué des erreurs possibles dans les algorithmes de risque de maladie cardiovasculaire de nombreuses directives cliniques[9]. Ils ont conclu que, si leurs conclusions étaient généralisables, les recommandations cliniques et de santé publique sur les « dangers » du cholestérol devraient être révisées ; ce serait particulièrement vrai pour les femmes, pour qui un taux de cholestérol modérément élevé (selon les normes actuelles) pourrait se révéler non seulement inoffensif, mais même bénéfique.

Si nous nous concentrons maintenant sur les personnes âgées, car les données dont nous disposons actuellement, la situation est parfaitement uniforme dans le monde entier : plus le taux de cholestérol total est élevé, plus le taux de mortalité toutes causes confondues est faible. La Fig. 1-6 montre la mortalité dans trois groupes des résidents les plus âgés de l'étude Leiden 85-Plus Study, menée à Leiden, aux Pays-Bas[10]. Les concentrations de cholestérol total ont été mesurées chez 724 participants dont l'âge médian était de 89 ans, et les risques de mortalité ont été calculés sur 10 ans de suivi. Les participants ayant les taux de cholestérol total les plus élevés ( $\geq 6.5$  mmol/l) présentaient un risque de mortalité plus faible que ceux ayant des taux moyens de cholestérol total (5,0-6,4 mmol/l, risque moyen) ou ceux ayant des taux inférieurs ( $< 5,0$  mmol/l). Ce dernier groupe présentait le risque le plus élevé. Les risques de mortalité ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque cardiovasculaire, et le groupe de cholestérol total le plus élevé doit sa longévité à une mortalité moindre due au cancer et aux infections.

Dans le cadre du Honolulu Heart Program, les concentrations sériques de cholestérol total ont été mesurées chez 3 572 hommes américains japonais âgés de 71 à 93 ans (entre 1991 et 1993)[11]. Au total, 727 décès ont été enregistrés entre la période de référence et la fin de 1996. Comparativement au premier quartile (le plus bas) du cholestérol total, les risques relatifs de mortalité toutes causes confondues ajustés en fonction de l'âge étaient significativement faibles dans les autres quartiles, le troisième quartile étant le plus sûr, suivi des quatrième et deuxième quartiles (figure 1-7).

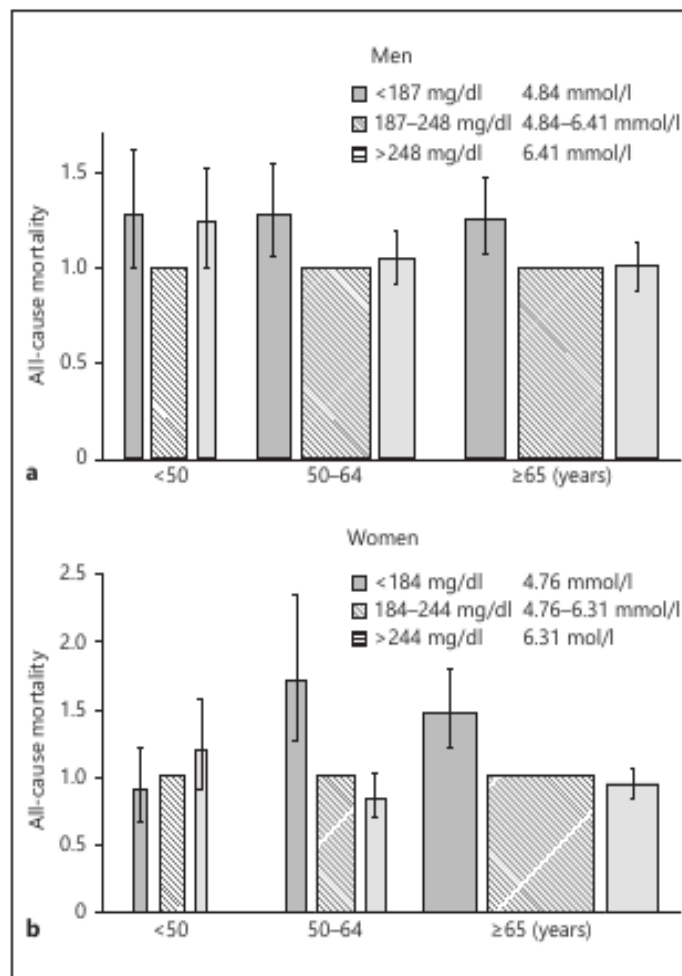


**Fig. 1-6.** Mortalité toutes causes confondues des résidents âgés de  $\geq 85$  ans selon le taux de cholestérol total : Leiden 85-Plus Study[10]. Au total, 724 résidents de Leiden, aux Pays-Bas, ont été suivis pendant près de 10 ans. Il y avait 203, 350 et 171 participants dans les groupes à cholestérol faible, moyen et élevé, respectivement. Les risques de mortalité ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque cardiovasculaire (antécédents de diabète mellitus, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, le tabagisme et l'hypertension artérielle) au moyen du modèle proportionnel multivarié des risques de Cox.. (Corrigée avec la permission de l'éditeur.)



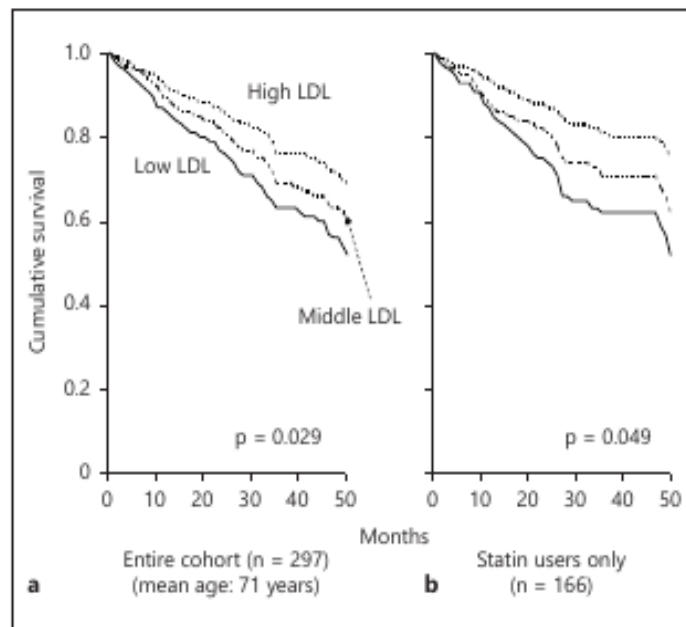
**Fig. 1-7.** Risque relatif de mortalité toutes causes confondues ajusté selon l'âge et le quartile de cholestérol sérique : dans le cadre du Honolulu Heart Program[11]. Un total de 3 572 hommes nippon-américains âgés de 71 à 93 ans ont été suivis de 1991 à 1993, de la période de référence à la fin de 1996. Il y a eu 727 décès (20 % du total) au cours de la période à l'étude. L'exclusion des décès de la première année (106 décès) n'a pas modifié de façon marquée les résultats.

Dans une autre étude, le programme de surveillance et de promotion de la santé du Vorarlberg mené en Autriche, 67 413 hommes et 82 237 femmes âgés de 20 à 95 ans ont subi divers examens sur une période de 15 ans (1985-1999), et les relations entre les variables mesurées et le décès ont été analysées[12]. Les modèles de risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour évaluer les associations ajustées selon l'âge entre les taux de cholestérol total et la mortalité. Chez les hommes et les femmes des groupes d'âge 50-64 ans et  $\geq 65$ , les concentrations de cholestérol total étaient un facteur de risque négatif pour la mortalité toutes causes confondues (fig. 1-8).



**Fig. 1-8.** Suivi sur quinze ans de (a) 67 413 hommes et (b) 82 237 femmes âgées de 20 à 95 ans à Vorarlberg, Autriche : Programme de surveillance et de promotion de la santé du Vorarlberg[12]. La largeur d'une colonne est proportionnelle au nombre de participants. La colonne de gauche de chaque groupe d'âge représente le quartile de cholestérol total le plus bas, la colonne du milieu représente le groupe de référence contenant les deuxième et troisième quartiles combinés, et la colonne de droite représente le groupe de référence.umn représente le quartile de cholestérol le plus élevé. Ajusté en fonction de l'âge (modèle des risques proportionnels de Cox).

Charach et al. ont étudié l'association entre le taux de cholestérol LDL et les résultats cliniques chez 297 patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave (âge moyen  $71 \pm 11$  ans, hommes 73 %) en Israël[13]. Le suivi moyen était de 3,7 ans (8 mois à 11,5 ans). Les patients ont été regroupés selon leur âge aux tertiles LDL plasmatiques de référence :  $\leq 89$ ,  $>89$  à  $\leq 115$ , et  $>115$  mg/dl ( $\leq 2.30$ ,  $>2.30$  à  $\leq 2.97$ , et  $>2.97$  mmol/l). Les patients présentant les taux de cholestérol LDL de base les plus élevés ont obtenu des résultats significativement meilleurs, tandis que ceux présentant les taux de cholestérol LDL les plus faibles ont connu la mortalité la plus élevée. La même tendance a été observée chez les personnes prenant des statines (fig. 1-9). De faibles taux de cholestérol LDL prédisaient des résultats moins favorables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, qu'ils prennent ou non des statines.



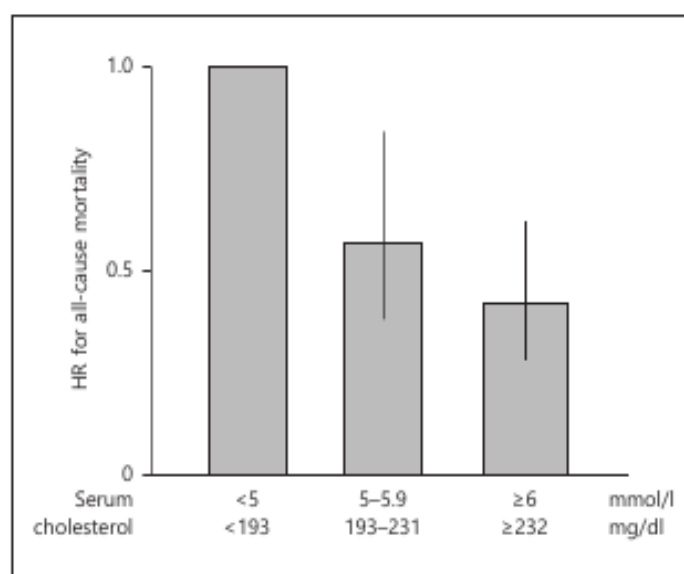
**Fig. 1-9.** Taux de survie cumulé des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère en fonction du taux de cholestérol initial : étude menée en Israël.[13]. Au total, 297 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ont été suivis pendant 3,7 ans en moyenne.

a) Les taux de survie ont été comparés selon les tertiles de cholestérol à lipoprotéines de basse densité, avec ajustement en fonction de l'âge, sexe, fraction d'éjection du ventricule gauche, New York Heart Association la clairance de la créatinine, le diabète et l'hypertension.

b) On a observé exactement la même tendance, même si l'on a comparé les patients atteints d'une cardiopathie ischémique seulement ( $n = 227$ ,  $p = 0,039$ ). (Corrigée avec la permission de l'éditeur.)



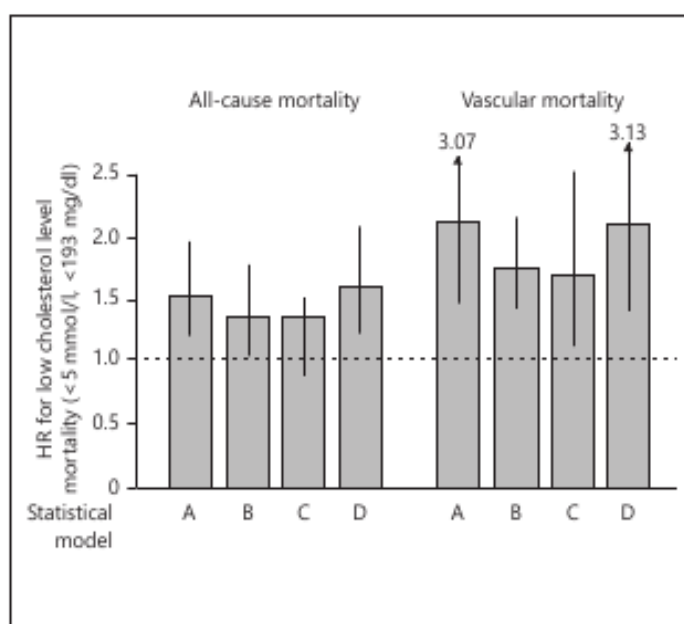
Dans une étude de cohorte prospective avec une période de suivi de 6 ans menée à Kuopio, Finlande, Tuikkala et al. ont investigé l'association entre les taux de cholestérol total et la mortalité toutes causes confondues chez 490 personnes âgées vivant à domicile ( $\geq 75$  ans, hommes 28 %) qui ne prenaient pas d'agents modifiant les lipides[14]. Dans un modèle ajusté en fonction du score de propension utilisant le cholestérol total  $< 5$  mmol/l ( $< 193$  mg/dl, le tertile inférieur) comme référence, les taux de mortalité toutes causes confondues sont devenus plus faibles avec l'augmentation du cholestérol tertile (figure 1-10). L'association inverse entre le cholestérol total sérique et la mortalité est souvent interprétée comme étant due à la confusion causée par les maladies chroniques, mais la mortalité dans cette étude n'a pas été associée aux maladies ou états de santé concomitants suivants : antécédents d'hypertension, hypertension actuelle, maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral, maladie pulmonaire obstructive, histoire du cancer et démence. La tendance à la baisse des taux de cholestérol dans l'ensemble des carreaux de cholestérol n'a pas changé de façon marquée entre les participants atteints de l'une ou l'autre des affections énumérées ci-dessus et ceux qui n'en ont aucun.



**Fig. 1-10.** Ratio de risque pour la mortalité toutes causes confondues en fonction du cholestérol total tertile chez les participants d'une population de personnes âgées vivant à domicile : étude menée à Kuopio, en Finlande[14]. Au total, 490 résidents ont été suivis pendant six ans et la survie cumulée a été calculée dans un modèle ajusté pour le score de propension. HR = ratio de risque.

Dans une autre étude finlandaise, des examens de base, incluant le cholestérol sérique, ont été effectués en 1990 chez des personnes choisies dans le registre du recensement d'Helsinki ( $n = 623$ , âgées de  $\geq 75$  ans) et choisies au hasard parmi les cohortes

de naissance de 1904, 1909 et 1914, et toutes les personnes ont été suivies pendant 17 ans[15]. On a constaté qu'un faible taux de cholestérol était associé à une mauvaise santé et à une morbidité multiple. Le cholestérol  $<5,0$  mmol/l (193 mg/dl) a été associé à une mortalité accélérée toutes causes confondues et à une mortalité vasculaire dans tous les modèles statistiques, sauf le modèle C pour la mortalité toutes causes confondues (fig. 1-11). L'albumine sérique était l'un des éléments à ajuster dans le modèle C. C'est probablement la raison pour laquelle l'importance de la mortalité toutes causes confondues dans le modèle C n'a pas atteint un niveau significatif ; les taux de cholestérol et d'albumine dans le sérum sont bien corrélés et l'ajustement pour l'albumine annule les effets favorables du cholestérol (pour une discussion sur l'albumine, voir chapitre 5, section 1). Des certificats de décès ont été recueillis au cours des 9 premières années de suivi et sur les 346 décès enregistrés, 180 ont été causés par des maladies vasculaires. Parmi les décès vasculaires, 97 cas d'infarctus aigu du myocarde ont été classés comme cause immédiate de décès. Il est intéressant de noter que le cholestérol total n'avait aucune signification prédictive dans ce sous-groupe. De plus, les scores de base du Clinical Dementia Rating (CDR) (ajustés en fonction de l'âge et du sexe) étaient inversement associés aux taux de cholestérol total : les participants ayant des scores CDR de 0-0,5 ( $n = 443$ ), 1-2 ( $n = 90$ ) et 3-4 ( $n = 64$ ) avaient des taux moyens de cholestérol de 6,40 mmol/l (247 mg/dl), 6,24 (241) et 5,80 (224), respectivement.

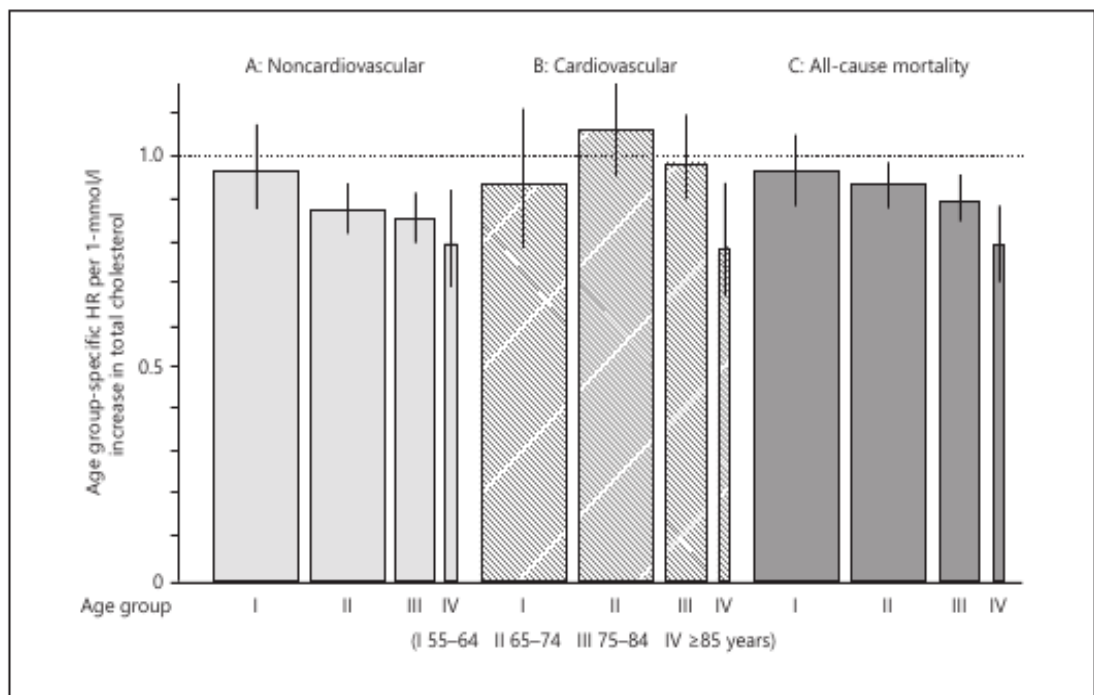


**Fig. 1-11.** Taux de cholestérol  $<5$  mmol/l (193 mg/dl) en tant que facteur prédictif de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité vasculaire: étude réalisée à Helsinki, en Finlande[15]. Au

*total, 623 participants âgés (âgés de 75 ans ou plus, 26% d'hommes) ont été suivis pendant 17 ans. Modèle A : ajusté pour l'âge et le sexe. Modèle B : ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du tabagisme, de l'hypertension, de l'indice de masse corporelle, des antécédents d'infarctus du myocarde, du score de mini-examen de l'état mental et du besoin de soins. Modèle C : ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de la santé globale (score d'échelle visuelle analogique) et de trois indicateurs de fragilité (perte de poids, albumine sérique et fatigue physique). Modèle D : ajusté pour l'âge, le sexe, le lathostérol et le sitostérol. Voir le texte pour plus de détails. HR = ratio de risque.*

Les participants à une étude menée à Rotterdam, aux Pays-Bas, ont été évalués pour le cholestérol total et suivis pour la mortalité pendant une période médiane de 13,9 ans[16]. Les analyses de régression de Cox ont été effectuées pour l'échantillon total et pour les groupes d'âge (55-64, 65-74, 75-84 et  $\geq 85$  ans). Dans l'échantillon total, des analyses ajustées selon l'âge et le sexe ont montré que chaque augmentation de 1 mmol/l (39 mg/dl) du cholestérol total était associée à un risque de mortalité non cardiovasculaire inférieur d'environ 12 %. Les analyses par groupe d'âge ont démontré que cette association a atteint une importance significative après 65 ans et qu'elle a augmenté d'ampleur chaque décennie subséquente (fig. 1-12, panel A). Ce résultat est en grande partie attribuable au cholestérol des lipoprotéines autres que les lipoprotéines de haute densité (HDL) (HR : 0,89, IC à 95 % : 0,85 à 0,93,  $p < 0,001$ ) et est en partie attribuable à une diminution de la mortalité par cancer. Même la mortalité cardiovasculaire a diminué de façon significative avec chaque augmentation de 1 mmol/l (39 mg/dl) du cholestérol total dans le groupe d'âge  $\geq 85$  (figure 1-12, panneau B). L'évolution de la mortalité toutes causes confondues selon l'âge (fig. 1-12, panel C) était similaire à celle de la mortalité non cardiovasculaire. Les effets protecteurs du cholestérol selon l'âge sont magnifiquement illustrés dans cette étude. Malheureusement, les HRs ont été ajustés pour les niveaux d'albumine sérique. Comme indiqué au paragraphe précédent, l'ajustement au titre de l'albumine sérique masque le tableau réel. Sans l'ajustement d'albumine, les résultats illustrés dans la fig. 1-12 seraient plus importants.

Enfin, l'étude TMIG-LISA a suivi 1 048 Japonais âgés de 65 à 85 ans vivant à Tokyo ou dans la préfecture d'Akita pendant 8 ans[17]. Comme le montre la figure 1-13, le taux de survie était le plus faible pour le quartile inférieur du cholestérol total et le plus élevé pour le quartile supérieur (sans aucun ajustement). Comme le montre la figure, la relation entre le taux de survie et le taux de cholestérol ne change pas de façon marquée si l'on exclut les décès survenus au cours des trois premières années.

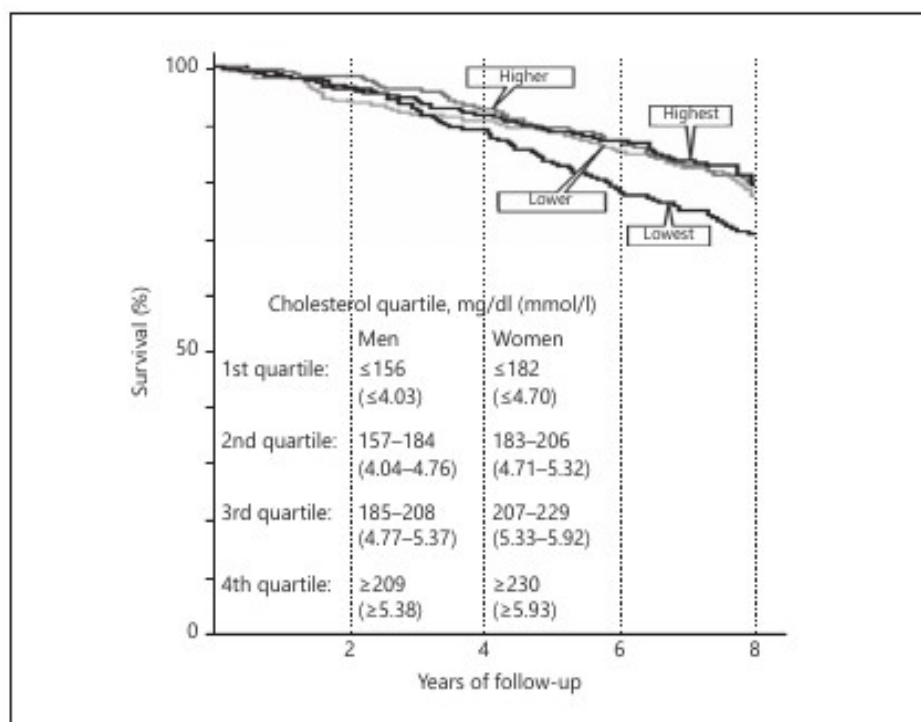


**Fig. 1-12.** Association spécifique par groupe d'âge entre le cholestérol total et la mortalité (A) non cardiovasculaire, (B) cardiovasculaire et (C) toutes causes confondues : étude menée à Rotterdam, Pays-Bas[16]. Au total, 5 750 participants âgés de 55 à 99 ans ont été évalués pour le cholestérol total et suivis pour la mortalité pendant 13,9 ans à Rotterdam.

Les analyses de régression de Cox ont été effectuées dans les quatre groupes d'âge indiqués. Les données ont été ajustées initialement pour l'âge et le sexe, puis pour l'éducation, les facteurs de risque cardiovasculaires (indice de masse corporelle, tabagisme, diabète sucré, pression artérielle systolique et diastolique, antihypertenseurs et antécédents familiaux de MCV), et l'albumine. L'axe vertical représente le rapport de risque (HR) et l'intervalle de confiance à 95 % pour chaque augmentation de 1 mmol/l (39 mg/dl) du cholestérol total. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants. Voir le texte pour plus de détails.

L'HR multivariée pour la mortalité toutes causes confondues pour le 1er quartile de cholestérol total était de 1,51 par rapport au taux de référence (4e quartile) après ajustement pour 15 facteurs confusionnels possibles, y compris la puissance de préhension et la vitesse de marche habituelle.

Un nouveau rapport vient d'être publié sur la relation dans une population japonaise très âgée entre les taux de cholestérol sérique et de mortalité toutes causes confondues[18]. 207 participants âgés de 85 ans dans la préfecture de Fukuoka ont été suivis pendant 10 ans. Les taux de mortalité selon les taux de cholestérol sérique total étaient de 77,4 %, 62,5 % et 50 % dans les tertiles inférieurs ( $\leq 175$  mg/dl,  $\leq 4,52$  mmol/l), moyens (176-208 mg/dl, 453-5,37 mmol/l) et supérieurs ( $\geq 209$  mg/dl,



**Fig. 1-13.** Courbe de survie selon le quartile de cholestérol chez les personnes âgées japonaises: étude TMIG-LISA[17]. Au total, 1 048 participants âgés ont été suivis pendant 8 ans. Les taux de survie sont représentés selon les quartiles de cholestérol. Aucun ajustement n'a été effectué. Le ratio de risque pour le 1er quartile était de 1,51 par rapport à celui du 4<sup>e</sup> quartile après ajustement pour 15 facteurs. (par le Dr Shoji Shinkai, avec de légères modifications.)

$\geq 5,38$  mmol/l), de façon prospective. Un modèle de régression des risques proportionnels à plusieurs variables de Cox, ajusté en fonction du sexe, du tabagisme, de la consommation d'alcool, des antécédents d'AVC ou de maladie cardiaque, de la concentration sérique d'albumine, de l'IMC et de la TA systolique, a révélé que la mortalité totale dans le tertile inférieur était 1,7 fois supérieure à celle dans le tertile supérieur. Sans ajustement de l'albumine, la différence aurait pu être plus grande (voir la discussion sur l'albumine au chapitre 5, section 1).

Nous avons vu dans cette section que le taux de survie est nettement meilleur chez les personnes âgées dont le taux de cholestérol total ou LDL est élevé que chez celles dont le taux est faible. La proportion de personnes atteintes de HF ou d'affections similaires dans la population âgée est beaucoup plus faible que dans les populations plus jeunes, ce qui explique pourquoi une corrélation inverse entre le cholestérol total (ou cholestérol LDL) et la mortalité toutes causes confondues devient importante avec l'âge dans tous les pays (voir figure 3-4 au chapitre 3).

Un taux élevé de cholestérol LDL pourrait également être lié à une meilleure fonction cognitive. La fonction de mémoire de 193 participants âgés de  $\geq 80$  ans, indépendants sur le plan fonctionnel et résidant dans la communauté, a fait l'objet d'un examen transversal dans le cadre du projet Key to Optimal Cognitive Aging (KOCOA), une étude prospective entreprise à Okinawa, au Japon[19]. Des taux élevés de cholestérol LDL et des rapports triglycérides/cholestérol HDL faibles ont été associés à des scores élevés au « *Scenery Picture Memory Test* » après ajustement pour de nombreux facteurs de confusion. Si l'on considère les données présentées ci-dessus sur le cholestérol et la longévité, il semble clair que les taux élevés de cholestérol ne devraient pas être considérés comme malsains, surtout chez les personnes âgées.

## Références

1. National Cancer Institute: PDQ<sup>®</sup> Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies. 2010:Available online at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional> (accessed April 30, 2014).
2. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H: Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576–587.
3. Benfante R: Studies of cardiovascular disease and cause-specific mortality trends in Japanese-American men living in Hawaii and risk factor comparisons with other Japanese populations in the Pacific region: a review. *Hum Biol* 1992;64:791–805.
4. Ogushi Y, Kurita Y: Resident cohort study to analyze relations between health check-up results and cause-specific mortality. *Mumps (M Technology Association Japan)* 2008;24:9–19 (in Japanese).
5. Kirihara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: The relationship between total blood cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-analysis of this relationship in Japan. *J Lipid Nutr.* 2008;17:67–78.
6. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67–74.

7. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.
8. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo. 2012 (in Japanese).
9. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TI, Getz L: Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012;18:159–168.
10. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119–1123.
11. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD: Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001 ; 358:351–355.
12. Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concin H: Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149 650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:41–53.
13. Charach G, George J, Roth A, Rogowski O, Wexler D, Sheps D, et al: Baseline low-density lipoprotein cholesterol levels and outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:100–104.
14. Tuikkala P, Hartikainen S, Korhonen MJ, Lavikainen P, Kettunen R, Sulkava R, et al: Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:121–127.
15. Tilvis RS, Valvanne JN, Strandberg TE, Miettinen TA: Prognostic significance of serum cholesterol, lathosterol, and sitosterol in old age; a 17-year population study. *Ann Med* 2011;43:292–301.
16. Newson RS, Felix JF, Heeringa J, Hofman A, Witteman JC, Tiemeier H: Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1779–1785.

17. Suzuki T, Shibata H: An introduction of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Longitudinal Interdisciplinary Study on Ag-ing (TMIG-LISA, 1991–2001). *Geriatr Gerontol Int* 2003;3:S1–S4.
18. Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Akifusa S, et al: Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clin Interv Aging* 2014;9:293–300.
19. Katsumata Y, Todoriki H, Higashiuesato Y, Yasura S, Ohya Y, Willcox DC, et al: Very old adults with better memory function have higher low-density lipoprotein cholesterol levels and lower triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratios: KOCO A Proj-ect. *J Alzheimers Dis* 2013;34:273–279.



## 2 Cholestérol et maladies

**Résumé :** Ce chapitre traite des relations entre les maladies et les taux de cholestérol dans la population japonaise, en se concentrant sur quatre relations principales. (1) Il existe une certaine association entre la mortalité due aux maladies coronariennes et le cholestérol uniquement chez les hommes, bien qu'elle s'explique surtout par la présence d'hypercholestérolémie familiale dans les cohortes étudiées à ce jour. Chez les femmes, il existe même une étude montrant une association inverse entre la mortalité par coronaropathie et le cholestérol. En ce qui concerne l'AVC, il est plus difficile de trouver une association positive avec le cholestérol, et les associations inverses sont très faciles à trouver. (2) La mortalité par cancer est inversement associée au cholestérol, et seule une faible proportion de cette association inverse peut s'expliquer par une causalité inverse (c.-à-d. la présence de participants subcliniques dont les taux de cholestérol sont faibles au départ). (3) La mortalité due à l'infection est faible chez les sujets présentant un taux de cholestérol élevé. En effet, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les autres lipoprotéines adhèrent aux bactéries (et à leurs fragments toxiques) et aux virus, ce qui réduit leur toxicité. (4) Les maladies du foie semblent montrer l'association la plus marquée avec le cholestérol. L'incidence du cancer du foie, la mortalité par cirrhose et la mortalité par maladie du foie sont nulles chez les sujets présentant les taux de cholestérol les plus élevés. La causalité inversée ne peut pas vraiment expliquer cette association. La compétition entre le virus de l'hépatite C (HCV) et le LDL au niveau des récepteurs du LDL, qui sont aussi les récepteurs du HCV, explique en partie les effets protecteurs du LDL.

### 2.1 Cholestérol et mortalité due aux maladies cardiovasculaires

En résumé, ce que l'on sait de la relation entre le cholestérol et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires est qu'il existe un lien entre le cholestérol et la mortalité due aux maladies coronariennes chez les hommes, mais probablement aucune association claire chez les femmes. Dans le cas d'un AVC, le cholestérol est reconnu comme un facteur de risque négatif.

Avant de discuter en détail de cette relation, il convient de mentionner la question des groupes témoins, ou groupes de référence. Dans les études épidémiologiques, les groupes de référence ne devraient pas avoir de valeurs extrêmes du paramètre étudié - dans notre cas, les taux de cholestérol. Ils devraient plutôt contenir des sujets présentant des valeurs médianes de cholestérol ou ils devraient être les groupes les plus im-

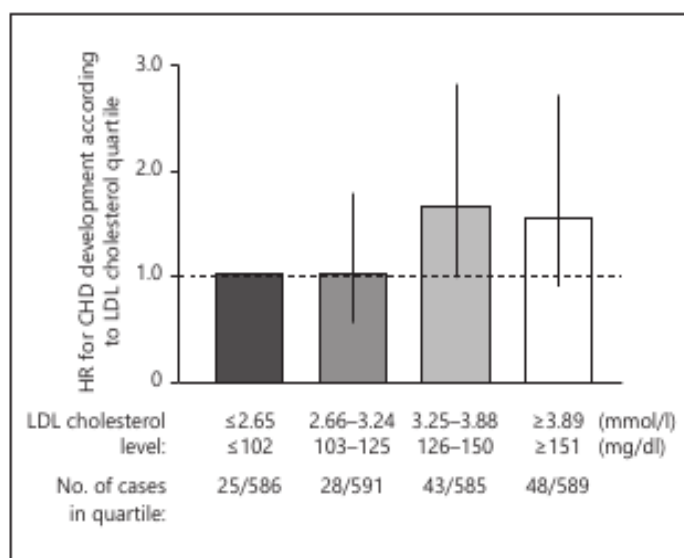
portants les plus proches des groupes médians, car les groupes extrêmes peuvent contenir de grandes proportions de personnes atteintes de troubles qui pourraient affecter la mortalité et l'incidence de la maladie en question. Par exemple, presque tous les participants atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF) sont inclus dans les groupes à cholestérol élevé, et si ces groupes devaient servir de groupes de référence, la mortalité et l'incidence des coronaropathies pourraient diminuer considérablement dans les autres groupes. Comme nous l'avons vu au chapitre 1, les groupes ayant les taux de cholestérol les plus faibles ont la mortalité toutes causes confondues la plus élevée, le cancer étant responsable de la mortalité la plus élevée (voir section 2 ci-dessous). Mais qu'en est-il de la mortalité chez les patients ayant un faible taux de cholestérol ? Prenons la situation où un certificat de décès doit être émis pour une personne dont le taux de cholestérol est très bas. Le médecin doit décider ce qui a causé la mort du patient. Supposons que le patient souffre depuis longtemps d'un cancer du poumon, que des métastases étendues ont été découvertes très récemment et qu'en plus, il a eu un infarctus aigu du myocarde (IAM) une semaine avant son décès. Le médecin considère probablement le cancer du poumon ou l'IAM comme la cause probable du décès, mais laquelle exactement ? Au Japon, ce type de dilemme diagnostique se produit plus fréquemment chez les patients du groupe ayant le taux de cholestérol le plus faible, car un plus grand nombre de Japonais de ce groupe ont un cancer. Dans de tels cas, nous pourrions sous-estimer la mortalité due à l'IAM dans le groupe ayant le taux de cholestérol le plus faible. Il est également possible que les personnes des groupes à très faible taux de cholestérol ne survivent pas assez longtemps pour survivre à une coronaropathie par la suite. Quoi qu'il en soit, nous ne devrions pas utiliser les groupes extrêmes comme groupes de référence.

Dans notre examen de la relation entre le cholestérol et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, examinons d'abord certains rapports épidémiologiques du Japon (rédigés en anglais avant 1990). La préfecture d'Akita, dans le nord du Japon, avait le taux de mortalité par accident vasculaire cérébral le plus élevé du Japon. Une enquête épidémiologique sur les maladies cardio et cérébrovasculaires dans les villages agricoles était en cours dans la préfecture depuis 1963, et au cours d'un suivi de 8 ans, 94 nouveaux cas d'AVC ont été observés chez 1 814 sujets âgés de 40 à 69 ans au moment de l'ex-amination initiale[1]. Des analyses de fonctions logistiques multiples utilisant huit variables - âge, sexe, tension artérielle systolique, indice d'obésité, sucre urinaire, protéines urinaires, cholestérol total sérique et protéines totales - ont révélé que l'hypertension était le plus important facteur de risque d'AVC. L'analyse

multivariée a également montré que les hommes et les femmes ayant un faible taux de cholestérol sérique total étaient plus sujets aux hémorragies cérébrales, mais que le taux de cholestérol sérique n'avait aucun poids comme facteur de risque d'infarctus cérébral. Ces résultats correspondaient bien au phénomène observé à l'époque, selon lequel l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et la mortalité par accident vasculaire cérébral au Japon étaient plus élevées dans les populations ayant une prévalence élevée d'hypertension et une faible concentration de cholestérol[2], et que la mortalité par hémorragie cérébrale diminuait avec les augmentations des taux de cholestérol total sérique et la fin de la modernisation des habitudes alimentaires de l'Ouest. Les données sur la relation entre la mortalité toutes causes confondues et le cholestérol ne sont pas disponibles dans cette étude particulière[1].

Dans une étude portant sur une communauté rurale de l'île de Shikoku, des hommes (n = 772) et des femmes (n = 901) âgés de  $\geq 40$  sans antécédents d'AVC ont été suivis pendant 10 ans, de juillet 1967 à juin 1977[3]. L'incidence de tous les accidents vasculaires cérébraux était de 10,5 et 6,4 pour mille années-personnes chez les hommes et de 6,4 pour mille années-personnes chez les femmes, respectivement. Les facteurs de risque suivants se sont révélés statistiquement significatifs : âge, sexe masculin, hypertension artérielle, anomalies électrocardiographiques et anomalies fonduscopiques, la pression artérielle moyenne étant la meilleure mesure prédictive. Parmi tous les cas d'AVC, 26 % concernaient une hémorragie cérébrale, une proportion deux fois plus élevée que celle rapportée dans des études comparables menées aux États-Unis (12 à 15 %)[3]. Une relation inverse a été observée entre les taux de cholestérol sérique et l'incidence des hémorragies cérébrales, mais non l'incidence de l'infarctus cérébral. On ne dispose pas de données sur la relation entre la mortalité toutes causes confondues et le cholestérol.

Une étude ultérieure dans la préfecture d'Akita a révélé des relations intéressantes. Pendant deux décennies, entre 1964 et 1983, la surveillance des maladies et les enquêtes de population sur les caractéristiques de risque ont été menées dans une communauté rurale pour étudier les tendances des facteurs de risque de coronaropathie et d'AVC[4]. Au cours de cette période, l'incidence des coronaropathies n'a pas changé de façon significative chez les hommes et les femmes de 40 à 69 ans. L'incidence de tous les accidents vasculaires cérébraux a diminué d'environ 60 % tant chez les hommes que chez les femmes, avec une diminution significative des hémorragies cérébrales chez les deux sexes et de l'infarctus cérébral chez les hommes.



**Fig. 2-1.** Rapport de risque (HR) multivarié ajusté pour le développement de la maladie coronarienne (MCV) selon le quartile de cholestérol de lipoprotéines de basse densité (LDL): étude Hisayama[6]. Au total, 2 351 résidents (991 hommes et 1 360 femmes) de 40 ans et plus de la ville de Hisayama, à Fukuoka, ont été suivis pendant 19 ans. Le taux de participation des résidents avant exclusion de 197 résidents pour diverses raisons était de 80,7 % de la population totale de ce groupe d'âge. Au cours du suivi, 144 participants ont développé une coronaropathie. Les résultats étaient multivariés, ajustés pour l'âge, le sexe, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité, les triglycérides, la tension artérielle systolique, les anomalies de l'électrocardiogramme, la glycémie à jeun, l'indice de masse corporelle, la consommation actuelle de tabac, le tabagisme et l'exercice régulier. Les données sur les décès dus à des maladies coronariennes ou celles fondées sur le sexe selon les taux de cholestérol LDL n'étaient pas disponibles dans le document original.  $P$  pour la tendance = 0,03, mais la FC par augmentation de 1 mmol/l de LDL-cholestérol était de 1,15 (0,95–1,39).

Au cours des périodes 1963-1966 et 1980-1983, on a observé d'importants changements à la hausse dans les moyennes et les distributions du cholestérol sérique total dans le groupe des 40-69 ans (22 mg/dl ou 0,57 mmol/l pour les hommes, 29 mg/dl ou 0,75 mmol/l pour les femmes, ajustées selon l'âge) et dans celles des protéines du rapport sérum-total dans chaque groupe d'âge et sexe, principalement pendant la première décennie. L'apport en graisses animales a doublé chez les hommes âgés de 40 à 59 ans, passant de 4,5 % des calories quotidiennes en 1969 à 9,6 % en 1980-1983. La majeure partie de cette augmentation s'est produite entre 1969 et 1972-1975. Les taux moyens de pression sanguine systolique et diastolique ont diminué pour tous les groupes d'âge et de sexe. Deux cohortes d'hommes et de femmes âgés de 40 à 69 ans au départ ont été suivies pour l'incidence de la maladie ; une cohorte précoce ( $n = 2\,257$ ) a été suivie de 1963-1966 à 1973 et une cohorte ultérieure ( $n = 2\,711$ ) de 1972-1975 à 1983. On a constaté que le cholestérol sérique était inversement associé à l'hé-

morragie cérébrale au début de la cohorte, mais pas à la fin. Cette association réduite dans la dernière cohorte pourrait être due en partie à la hausse marquée des moyennes et des distributions du cholestérol sérique entre les deux périodes[4].

Ainsi, pris ensemble, les résultats de ces premières études, menées il y a trois décennies ou plus, indiquent qu'un faible taux de cholestérol est un facteur de risque important d'AVC hémorragique au Japon.

Pour en venir maintenant aux études publiées après 1990 au Japon, une étude a été réalisée dans le cadre d'un virage important vers des modes de vie plus occidentaux (en particulier pendant la période de forte croissance économique, de 1960 à 1975) où la fréquence des AVC et la distribution des facteurs de risque étaient modifiées dynamiquement dans la population japonaise[5]. Une cohorte de 2 302 résidents âgés de  $\geq 40$  ans dans la ville de Shibata, préfecture de Niigata, a été suivie depuis 1977 pendant 15,5 ans. Les taux d'incidence bruts par 1 000 années-personnes pour tous les AVC étaient de 5,22 pour les hommes (64 cas) et de 4,36 pour les femmes (78 cas). Les analyses multivariées effectuées à l'aide du modèle de risque proportionnel de Cox ont confirmé que les facteurs de risque les plus traditionnels, comme la tension artérielle et les maladies organiques connexes, étaient présents. Toutefois, on a constaté que le cholestérol sérique total n'avait pratiquement aucun effet sur les types d'AVC. Le risque relatif pour tous les AVC était de 0,87 (0,66-1,15) et 0,99 (0,75-1,30) chez les hommes et les femmes, respectivement, pour une augmentation de 1 DS du cholestérol total (1,21 mmol/l, 47 mg/dl).

Une autre étude, l'étude Hisayama, est une étude de cohorte prospective à long terme bien connue et l'une des études de cohorte les plus longues menées au Japon. Elle a commencé en 1961 à Hisayama, une banlieue de Fukuoka City dans le sud du Japon, et plus de 99 % des résidents ont été suivis. De nombreux rapports ont été publiés sur cette cohorte, en particulier ceux sur les AVC, qui était la principale cause de décès au Japon lorsque l'étude a commencé. L'un de ces rapports, publié en 2009, discutait d'une relation trouvée entre les taux de cholestérol dans le sang et l'incidence des maladies coronariennes dans son ensemble, ainsi que de certains types d'AVC[6]. Sur un total de 2 351 résidents âgés de 40 ans et plus n'ayant aucun antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde (IM) et suivis pendant 19 ans, 144 ont développé une coronaropathie[6]. La Fig. 2-1 décrit la relation entre les taux sériques de cholestérol total et le développement de maladies coronariennes. Les maladies coronariennes dans cette étude comprenaient un IM silencieux, un IAM, une mort subite cardiaque, une angioplastie coronaire et une greffe de pontage. Malheu-

reusement, les données pour les deux sexes ont été combinées et les données sur la mortalité des cardiopathies coronariennes, pour lesquelles le diagnostic n'est pas facilement biaisé, ne sont pas disponibles. Les résultats concernant les accidents vasculaires cérébraux sont discutés plus loin au chapitre 5 (voir tableau 5-C).

L'étude Suita, une étude de cohorte sur les maladies cardiovasculaires, a été lancée en 1989 avec les résidents urbains de la ville de Suita, à Osaka. Des hommes et des femmes ( $n = 4\,694$ ) âgés de 30 à 74 ans sans antécédents de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral ont été sélectionnés au hasard à partir des registres de la ville et suivis pendant une moyenne de 11,9 ans[7]. Au cours du suivi, 80 cas incidents d'infarctus du myocarde et 139 cas d'accidents cérébrovasculaires (23 hémorragies intracérébrales, 85 infarctus cérébraux et 31 autres types d'attaques cérébrales) ont été signalés. Le ratio de dangerosité (IM) était le plus élevé dans le quintile supérieur de cholestérol LDL (HR: 3,03, intervalle de confiance à 95 % [IC : 1,32–6,96, par rapport au quintile inférieur) lorsque les données concernant les hommes et les femmes étaient combinées. Cependant, la mortalité ou l'incidence de l'IM ne devrait pas être combinée entre hommes et femmes, car les données concernant les femmes sont très différentes de celles des hommes, en particulier au Japon. En fait, seul un petit nombre d'études épidémiologiques ont montré une association significative entre la mortalité par IDM et les taux de cholestérol total ou LDL chez les femmes (voir le tableau 6-A au chapitre 6). La Fig. 2-2 montre les relations sexuelles entre les taux de HR pour MI et le cholestérol LDL[7]. Notez les résultats concernant les hommes en particulier : l'incidence de l'IM dans le quintile inférieur de LDL-cholestérol est en quelque sorte très faible (seulement 4 cas incidents). En d'autres termes, le graphique n'indique pas qu'un taux de cholestérol élevé est associé à un MI. Cela nous ramène à ce que nous avons dit à propos des groupes de contrôle au début de cette section. Les participants appartenant aux groupes dont le taux de cholestérol est le plus faible présentent toujours les risques les plus élevés de mortalité toutes causes confondues ; ces groupes doivent donc être considérés comme des groupes très différents des autres et ne doivent donc pas être utilisés comme groupe de référence. Chez les femmes, le groupe le plus riche en cholestérol ne présente pas de HR significativement plus élevé pour le MI que les quintiles de cholestérol à 2 LDL les plus faibles combinés (données de référence).

En outre, il y avait trop peu de cas incidents d'infarctus du myocarde pour obtenir des données significatives chez les femmes. Malheureusement, aucune donnée n'est disponible sur la seule mortalité par MCV. Si la seule mortalité par coronaropathie

avait été calculée chez les femmes ou même chez les hommes, les résultats auraient représenté plus fidèlement la situation au Japon (le nombre de cas mortels de coronaropathie est trop faible pour permettre une étude épidémiologique au Japon). Enfin, l'étude n'a montré aucun lien entre l'incidence d'un quelconque sous-type d'AVC et le cholestérol LDL.

Un autre rapport de la série Suita Study a récemment rendu compte des ressources humaines pour le cholestérol MCV et LDL[8]. Presque la même cohorte que celle mentionnée dans le paragraphe précédent (mais maintenant 4 939, en hausse de 4 694) a été suivie pendant 13 ans. Les participants ayant des antécédents de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral ou qui prenaient des médicaments hypolipémiants ont été exclus. Au cours du suivi, il y a eu 155 cas de coronaropathie (également décrite de manière interchangeable dans le rapport): 51 ID définitifs, 62 ID probables, 39 interventions coronaires (pontage coronarien ou angioplastie) et 3 morts subites. Il y avait aussi 204 cas d'accident vasculaire cérébral: 118 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, 43 hémorragies intracérébrales, 22 hémorragies méningées, et 21 cas non classés. La figure 2-3 montre les valeurs de HR pour MCV et infarctus cérébral de participants présentant une hypercholestérolémie, définie par un taux de LDL-cholestérol  $\geq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl). Comme on peut le constater, la FC pour les cardiopathies congénitales n'était significativement plus élevée que chez les hommes âgés de moins de 65 ans. Cependant, l'abrégé indique que les taux sériques de cholestérol LDL sont associés à un risque accru de coronaropathie chez les hommes, quel que soit leur âge. Le rapport ne fournit pas non plus de données sur la mortalité.

L'intervention coronaire dépend en partie des décisions subjectives des médecins, et il est probable que l'intervention soit plus agressive que les médicaments seuls chez ceux dont le taux de cholestérol est très élevé. En ce sens, l'intervention coronarienne n'est pas une mesure dénuée de biais, et sans un tel critère, les résultats pourraient paraître différents.

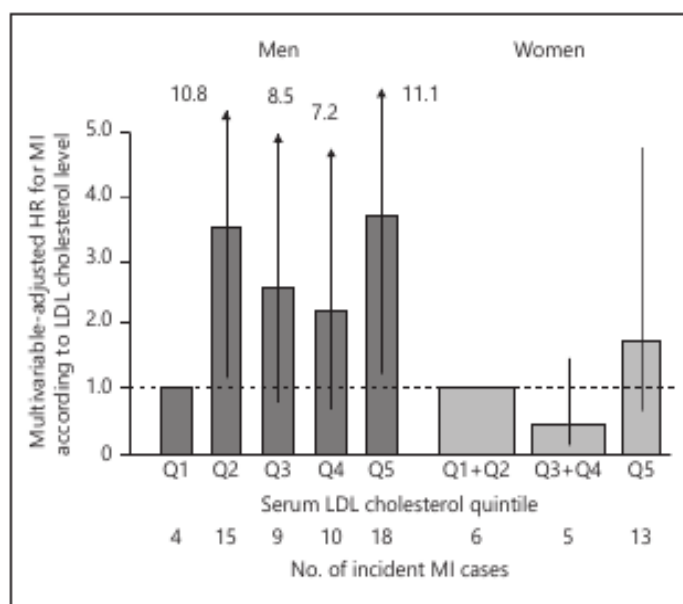
L'étude de cohorte collaborative du Japon sur l'évaluation du risque de cancer (étude JACC), qui a débuté en 1988-1990, a analysé des données relatives à 110 792 personnes (46 465 hommes, 64 327 femmes âgées de 40 à 79 ans) vivant dans 45 régions du Japon et participant à des activités municipales et ayant participé à des examens de dépistage de la santé et questionnaires personnels auto-administrés sur leur mode de vie et les antécédents médicaux de maladie cardiovasculaire et de cancer antérieurs[9]. Cette étude, publiée en 2001, est très appréciée dans la section de réfè-

rence des directives de la Société japonaise d'athérosclérose pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (JASG2012). Les résultats de l'étude sur le cholestérol ont toutefois été négligés dans les lignes directrices, bien que les relations entre cholestérol et mortalité par AVC et coronaropathie soient clairement décrites dans une étude ultérieure du JACC publiée en 2007[10].

Une autre étude, l'étude Hisayama, est une étude de cohorte prospective à long terme bien connue et l'une des études de cohorte les plus longues menées au Japon. Il a commencé en 1961 à Hisayama, une banlieue de Fukuoka City dans le sud du Japon, et plus de 99 % des habitants ont été suivis. De nombreux rapports ont été publiés sur cette cohorte, en particulier ceux sur les accidents vasculaires cérébraux, qui étaient la principale cause de décès au Japon lorsque l'étude a commencé. L'un de ces rapports, publié en 2009, discutait de la relation entre les taux de cholestérol sanguin et l'incidence globale des coronaropathies ainsi que celle de certains types d'AVC[6]. Sur un total de 2 351 résidents âgés de  $\geq 40$  sans antécédents d'AVC ou d'infarctus du myocarde (IM) qui ont été suivis pendant 19 ans, 144 ont souffert de coronaropathie[6]. La figure 2-1 illustre la relation entre les taux de cholestérol total sérique et le développement des maladies coronariennes. Les coronaropathies dans cette étude comprenaient l'infarctus du myocarde silencieux, l'IAM, la mort cardiaque subite, l'angioplastie coronarienne et la greffe par pontage coronarien. Malheureusement, les données pour les deux sexes étaient combinées et les données sur la mortalité par coronaropathie, pour laquelle le diagnostic n'est pas facilement biaisé, ne sont pas disponibles. Les résultats de l'AVC sont examinés plus loin au chapitre 5 (voir le tableau 5-C).

L'étude de Suita, une étude de cohorte sur les maladies cardiovasculaires, a débuté en 1989 avec les résidents urbains de Suita City, Osaka. Les hommes et les femmes ( $n = 4\,694$ ) âgés de 30 à 74 ans sans antécédents de coronaropathie ou d'AVC ont été choisis au hasard dans les dossiers de la ville et suivis pendant 11,9 ans en moyenne[7]. Au cours du suivi, il y a eu 80 cas d'infarctus du myocarde et 139 cas d'accident vasculaire cérébral (23 hémorragies intracérébrales, 85 infarctus cérébraux et 31 autres types d'AVC). Le rapport de danger (HR) pour l'IM était le plus élevé dans le quintile supérieur du cholestérol LDL (HR : 3,03, intervalle de confiance à 95 %[IC] : 1,32-6,96, comparativement au quintile inférieur) lorsque les données pour les hommes et les femmes étaient combinées.





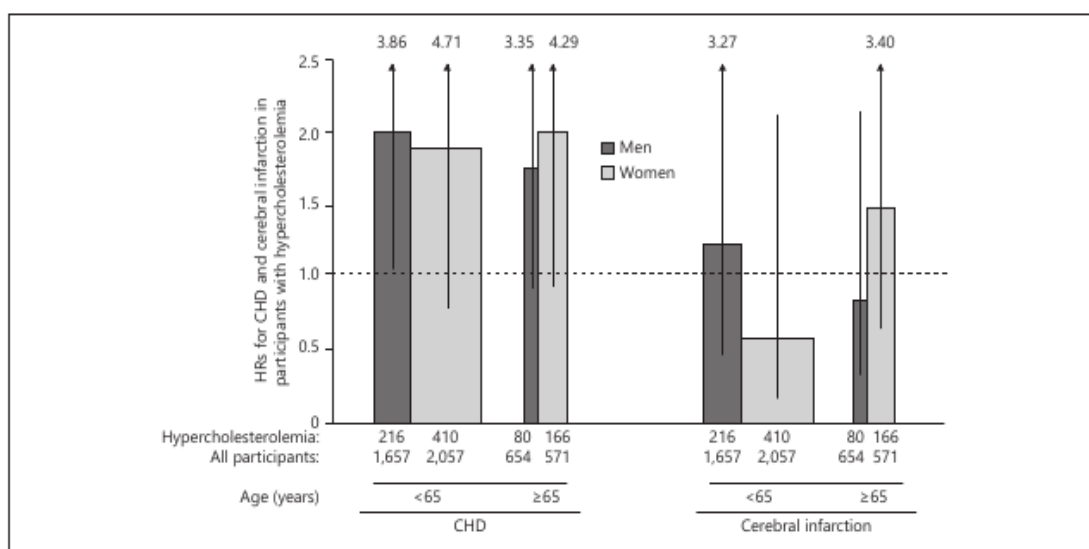
**Fig. 2-2.** Rapport de risque (HR) ajusté sur plusieurs variables pour l'infarctus du myocarde (IM) en fonction du quintile de cholestérol LDL (cholestérol à basse densité): étude Suita[7]. Au total, 4 694 résidents ont été suivis pendant 11,9 ans et 80 cas d'incidents ont été découverts.

Les HR pour MI sont présentés en fonction des quintiles de taux de cholestérol LDL. Dans le cas des femmes, les deux quintiles inférieurs et les troisième et quatrième trimestres ont été combinés. Les FC ont été ajustées en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du diabète, du cholestérol à lipoprotéines de haute densité, de la catégorie de tabagisme et des catégories de consommation d'alcool par le modèle de risque proportionnel de Cox. Les valeurs de  $p$  pour la tendance étaient de 0,08 pour les hommes et de 0,14 pour les femmes. Il est difficile de considérer les taux de cholestérol élevé comme un facteur de risque d'infarctus du myocarde selon ce chiffre. Quintiles pour les hommes (mmol/l, mg/dl), Q1 <2,54 (99); Q2 = 2,54-3,03 (99-117); Q3 = 3,04-3,43 (118-132); Q4 = 3,44-3,90 (133-150); Q5  $\geq$ 3,91 (151). Quintiles pour les femmes: Q1 + Q2 <3,21 (124); Q3 + Q4 = 3,21 à 4,22 (124 à 163); Q5  $\geq$ 4,23 (164). Voir le texte pour plus de détails.

Toutefois, la mortalité ou l'incidence de l'infarctus du myocarde ne devrait pas être combinée pour les hommes et les femmes parce que les données sur les femmes sont très différentes de celles des hommes, surtout au Japon. En fait, seul un petit nombre d'études épidémiologiques ont montré une association significative entre la mortalité par infarctus du myocarde et les taux de cholestérol total ou LDL chez les femmes (voir tableau 6-A au chapitre 6). La figure 2-2 montre les relations sexo-spécifiques entre les FC pour l'IM et le cholestérol LDL[7]. Notez les résultats chez les hommes en particulier : l'incidence de l'infarctus du myocarde dans le quintile inférieur du cholestérol LDL est en quelque sorte très faible (seulement 4 cas). En d'autres termes, le graphique n'indique pas que des taux élevés de cholestérol sont associés à un IM. Cela revient au point que nous avons soulevé au sujet des groupes témoins au début

de la présente section. Les participants inclus dans les groupes à faible taux de cholestérol présentent toujours les risques les plus élevés de mortalité toutes causes confondues, de sorte que ces groupes doivent être considérés comme des groupes très différents des autres et ne doivent donc pas, par conséquent, être utilisés comme groupes de référence. Chez les femmes, le groupe dont le taux de cholestérol est le plus élevé ne présente pas des HR significativement plus élevés pour l'IM que les deux quintiles de cholestérol LDL les plus faibles combinés (données de référence). De plus, il y a eu trop peu de cas d'infarctus du myocarde pour obtenir des données significatives chez les femmes. Malheureusement, aucune donnée n'est disponible sur la mortalité par coronaropathie seulement. Si la mortalité par coronaropathie avait été calculée uniquement chez les femmes ou même chez les hommes, les résultats auraient représenté plus fidèlement la situation au Japon (le nombre de cas mortels de coronaropathie est trop faible pour une étude épidémiologique au Japon). Enfin, l'étude n'a révélé aucun lien entre l'incidence des sous-types d'AVC et le cholestérol LDL.

Un autre rapport de la série d'études Suita Study a récemment réévalué les HR pour les maladies coronariennes et le cholestérol LDL[8]. Presque la même cohorte que celle mentionnée au paragraphe précédent (mais maintenant 4 939, contre 4 694) a été suivie pendant 13 ans. Les participants ayant des antécédents de coronaropathie ou d'accident vasculaire cérébral (ACV) ou prenant des hypolipémiants ont été exclus. Au cours du suivi, 155 cas de coronaropathie (également appelée maladie coronarienne dans le rapport) ont été recensés : 51 infarctus éphémères, 62 infarctus probables, 39 interventions coronariennes (pontage coronarien ou angioplastie) et 3 décès soudains. Il y a également eu 204 cas d'AVC : 118 AVC ischémiques, 43 hémorragies intracérébrales, 22 hémorragies sous-arachnoïdiennes et 21 cas non classifiés. La figure 2-3 montre les HR pour les maladies coronariennes et l'infarctus cérébral des participants atteints d'hypercholestérolémie, définie comme le taux de cholestérol LDL  $\geq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl). Comme on peut le constater, le taux de mortalité coronarienne n'était significativement plus élevé que chez les hommes âgés de moins de 65 ans. Toutefois, le résumé indique que les taux sériques de cholestérol LDL étaient associés à un risque accru de coronaropathie chez les hommes, peu importe le groupe d'âge. Le rapport ne fournit pas non plus de données sur la mortalité.



**Fig. 2-3.** Rapports de risque (HR) pour les maladies coronariennes et l'infarctus cérébral chez les participants atteints d'hypercholestérolémie : étude Suita[8]. Les résultats présentés ici ont été obtenus essentiellement à partir de la même cohorte que l'étude présentée à la Fig. 2-2. Au cours des 13 années de suivi, il y a eu 155 cas d'incident coronarien et 204 cas d'accident vasculaire cérébral. L'hypercholestérolémie a été classée dans les niveaux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité  $\geq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl). Les FC étaient multivariées-ajustées pour l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants atteints d'hypercholestérolémie. Aucun taux de mortalité par cardiopathie congénitale ou accident vasculaire cérébral n'est donné dans le document d'origine. Voir le texte pour plus de détails.

L'intervention coronarienne dépend en partie des décisions subjectives des médecins, et il est probable que l'intervention soit plus agressive que les médicaments seuls chez ceux dont le taux de cholestérol est très élevé. En ce sens, l'intervention coronarienne n'est pas une mesure exempte de biais, et sans un tel paramètre, les résultats pourraient sembler différents.

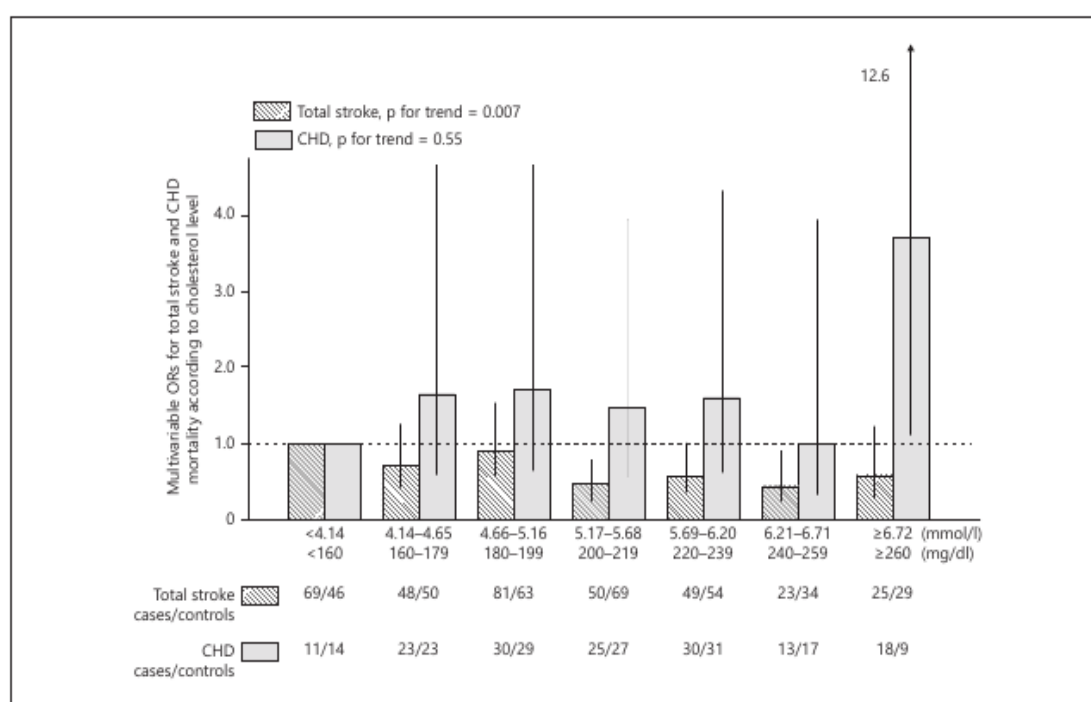
L'étude Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study), qui a débuté en 1988-1990, a analysé des données sur 110 792 personnes (46 465 hommes, 64 327 femmes, âgées de 40 à 79 ans) vivant dans 45 régions du Japon qui ont participé au dépistage sanitaire municipal et rempli des questionnaires auto-administrés sur leurs habitudes de vie et les antécédents médicaux des maladies cardiovasculaires et cancers[9]. Cette étude, publiée en 2001, est très appréciée dans la section de référence des Guidelines for the Prevention of Atherosclerosis Society Guidelines for the Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2012 (JASG2012). Cependant, les résultats de l'étude sur le cholestérol n'ont pas été pris en compte dans les lignes directrices, malgré le fait que les relations entre le cholestérol et la mortalité par accident

vasculaire cérébral et coronarien sont clairement décrites dans une étude ultérieure du JACC publiée en 2007[10].

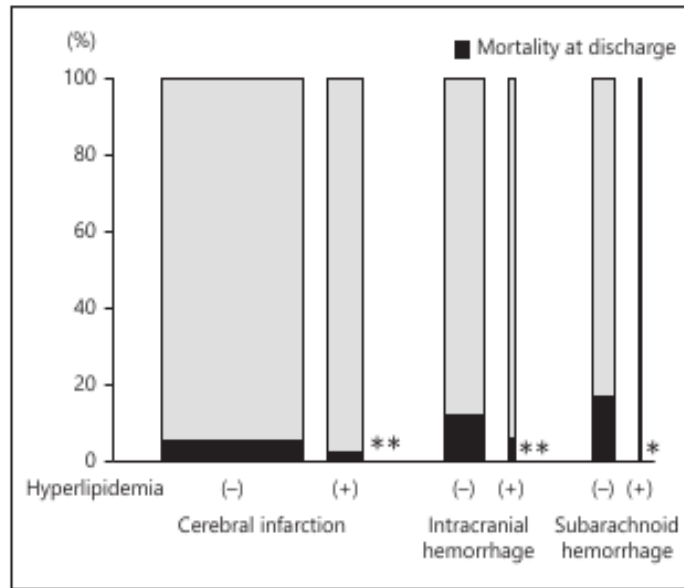
L'étude JACC 2007 a rapporté 345 décès dus à des accidents vasculaires cérébraux (dont 76 hémorragies intraparenchymateuses) et 150 décès dus à des maladies coronariennes sur une période de suivi de 10 ans (figure 2-4). Les groupes témoins correspondants (n = 345 et 150, respectivement) ont été appariés pour un certain nombre de variables (voir la légende de la figure 2-4 pour plus de détails). Les taux sériques totaux de cholestérol étaient significativement plus faibles dans les cas d'AVC total que dans les témoins appariés (5,10 vs 5,30 mmol/l, 197 vs 205 mg/dl, respectivement) ainsi que plus spécifiquement dans les cas d'hémorragie intraparenchymaire que dans les témoins (4,98 vs 5,34 mmol/l, 193 vs 206 mg/dl, respectivement). Il est intéressant de noter que les taux de cholestérol sérique total ne différaient pas significativement entre les cas de coronaropathie et les témoins (5,49 vs 5,30 mmol/l, 212 vs 205 mg/dl, respectivement). La figure 2-4 montre les rapports de cotes multivariées (RC) pour l'AVC et les coronaropathies selon les valeurs de cholestérol total. Le RIA pour les coronaropathies dans l'intervalle de cholestérol de  $\geq 6,72$  mmol/l (260 mg/dl) est significativement plus élevé que celui dans le groupe de référence ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl). Cependant, cela est très probablement dû à la présence de patients atteints de HF. De plus, les groupes de référence devraient se situer quelque part entre 5,17 et 5,68 mmol/l (200 à 219 mg/dl) ; s'ils l'étaient, il n'y aurait plus de groupes sensiblement différents. Un autre point intéressant en ce qui concerne la mortalité par coronaropathie est qu'elle était la plus faible dans deux plages (OR = 1,00 dans les deux) : une dans la plage de référence ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl) et l'autre dans la plage 6,21-6,71 mmol/l (240- 259 mg/dl). Cette dernière est en fait reconnue comme l'une des zones très dangereuses de la carte JASG2012 (voir fig. 5-5 du chapitre 5, la figure la plus importante de la JASG2012). Toutes les données ont été ajustées en fonction du sexe, ce qui est malheureux parce qu'il y a peu de preuves que la mortalité par coronaropathie chez les femmes augmente avec les taux de cholestérol sérique au Japon, donc la stratification par sexe est en fait nécessaire.

La Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) est la plus importante des études japonaises sur l'AVC aigu. Des cas d'AVC aigu (n = 47 782) ont été enregistrés entre 1998 et 2007[11]. Pour éviter les effets des médicaments, 16 850 cas (âge moyen,  $67,4 \pm 14,3$  ans, hommes 61 %) sans médicaments contre l'hyperlipidémie, l'hypertension ou le diabète ont été extraits. Cet échantillon était composé de 12 162 cas d'infarctus cérébral ( $69,5 \pm 13,5$  ans, hommes 64 %), 3 238 cas d'hémorragie intraparen-

chymateuse ( $63,8 \pm 14,9$ , hommes 60 %) et 1 450 cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne ( $58,2 \pm 13,9$ , hommes 37 %). Les indices cliniques de l'échelle de Rankin modifiée par l'AVC (mRS), de l'échelle japonaise de l'AVC (JSS) et de l'échelle de l'Institut national de la santé (NIHSS) ont été évalués à l'admission et au congé selon le type d'AVC et la présence ou non d'hyperlipidémie[12], qui a très probablement été diagnostiqué selon les directives JAS de 1997[13] et de 2007[14] utilisées au cours de la période d'étude, à savoir LDL cholestérol  $\geq 140$  mg/dl (3,62 mmol/l) ou cholestérol total  $\geq 220$  mg/dl (5,69 mmol/l) dans le cas de[13], et/ou des triglycérides  $\geq 150$  mg/dl (1,69 mmol/l). La mortalité à la sortie a également été examinée de la même manière.



**Fig. 2-4.** Odds ratios (OR) multivariés pour les accidents vasculaires cérébraux totaux et les maladies coronariennes (MCV) en fonction du taux de cholestérol total sérique: étude JACC[10]. Cette étude cas-témoins imbriquée a été réalisée dans le cadre de l'étude JACC. Au total, 39 242 participants âgés de 40 à 79 ans ont participé à l'étude entre 1988 et 1990. En 10 ans de suivi, 345 décès ont été causés par un total d'AVC et 150 par CCH. Les participants témoins ont été appariés pour le sexe, l'âge, la communauté et l'année de stockage du sérum, puis ajustés pour la pression artérielle systolique, le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité, la consommation d'éthanol, le tabagisme et le diabète. La largeur de chaque colonne n'est pas proportionnelle au nombre de participants. Voir le texte pour plus de détails.



**Fig. 2-5.** Mortalité à la sortie de 16 850 patients ayant subi un AVC aigu : étude standard du registre des accidents vasculaires cérébraux au Japon[12]. Un total de 16 850 patients ayant subi un accident vasculaire cérébral aigu et ne prenant aucun médicament pour l'hyperlipidémie, l'hypertension et le diabète ont été étudiés. Barrettes noires : mortalité à la sortie indiquée en fonction du type d'accident vasculaire cérébral et de la présence / absence d'hyperlipidémie. (Les détails de l'hyperlipidémie ne sont pas clairs.)

Pour chaque type d'accident vasculaire cérébral, la mortalité à la sortie était significativement plus élevée dans le groupe normolipidémique que dans le groupe hyperlipidémique.

Barres grises : en vie à la sortie. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de patients de ce groupe. Le taux de patients présentant une hyperlipidémie dans chaque groupe était bien inférieur à celui de la population japonaise générale (41,3 %). Voir le texte pour plus de détails.

\*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$  par rapport à leurs homologues normolipidémiques respectifs.

Les patients atteints d'hyperlipidémie représentaient 19,0 % des cas, 13,6 % et 7,3 % des patients dans les groupes infarctus cérébral, hémorragie intraparenchymateuse et hémorragie sous-arachnoïdienne, respectivement. Ces taux sont très faibles par rapport à la population japonaise en général, étant donné que 41,3 % des sujets présentaient une hyperlipidémie dans une population japonaise générale exempte de médicaments hypolipémiants lorsqu'ils étaient jumelés à des cas JSSRS[15] pour leur sexe et leur âge. Les patients atteints d'infarctus cérébral ou d'hémorragie intraparenchymateuse et d'hyperlipidémie ont obtenu des scores cliniques significativement meilleurs à l'admission et au congé que les patients sans hyperlipidémie ( $P < 0,001$ ) indépendamment de l'index clinique utilisé (mRS, JSS ou NIHSS). De même, les patients qui présentaient une hémorragie sous-arachnoïdienne et une hyperlipidémie présentaient des scores cliniques supérieurs à ceux des patients sans hyperlipidémie.

mie, mais les différences n'étaient pas significatives en raison du petit nombre de patients présentant une hyperlipidémie. La figure 2-5 montre la mortalité à la sortie de l'hôpital. Pour chaque type d'AVC, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe atteint d'hyperlipidémie que dans le groupe sans hyperlipidémie. Les RIA de mortalité à la sortie de l'hôpital ajustés en fonction de l'âge et du sexe étaient de 0,53 (IC 95 % : 0,40 à 0,71,  $p < 0,001$ ) pour l'infarctus cérébral, de 0,48 (IC 95 % : 0,32 à 0,71,  $p < 0,001$ ) pour l'hémorragie intraparenchymique et de 0,33 (IC 95 % : 0,15-0,73,  $p < 0,01$ ) pour l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Cette étude présentait certaines limites méthodologiques en raison de sa nature transversale. Cependant, étant donné la plus faible mortalité à la sortie observée chez les patients présentant une hyperlipidémie (fig. 2-5), il semble très improbable que de nombreux patients atteints d'hyperlipidémie soient décédés avant leur admission.

Une étude très récente menée en Suède a rapporté des taux de survie de 3 mois, 1 an et 5 ans pour 190 patients consécutifs après un AVC ischémique aigu[16]. Les trois taux de survie étaient significativement meilleurs chez les patients présentant des taux de cholestérol ad-mission élevés ( $>4,6$  mmol/l,  $>177$  mg/dl) que chez ceux présentant des taux faibles ( $\leq 4,6$  mmol/l). Ni le traitement par statines à la sortie de l'hôpital ni les statines nouvellement amorcées pendant le séjour à l'hôpital n'ont été associés indépendamment à la mortalité.

Il semblerait donc, compte tenu de tous les résultats ci-dessus, que l'hyperlipidémie diagnostiquée d'après les lignes directrices de 1997 et 2007 de la PAC constitue un facteur de risque négatif d'AVC.

L'étude longitudinale sur l'artériosclérose du Japon - Cohortes existantes combinées (JALS-ECC) est, comme son nom l'indique, une étude de cohorte combinée. Au total, 22 430 Japonais et Japonaises (âgés de 40 à 89 ans) sans antécédents d'événements cardiovasculaires, provenant de 10 cohortes communautaires, ont été suivis pendant 7,6 ans en moyenne[17]. Au cours de cette période, 104 personnes ont subi un IAM et 339 ont subi un AVC. L'incidence de l'infarctus du myocarde était positivement associée aux taux de cholestérol total chez les hommes et les femmes (figure 2-6). Ce qu'il faut noter ici, c'est que le nombre de cas d'infarctus du myocarde était très faible. En outre, le nombre de cas mortels n'a pas été signalé. Regardez les données sur les femmes (côté droit de la figure 2-6). Il n'y avait qu'un infarctus du myocarde dans le quartile inférieur du cholestérol total. La question des groupes témoins se pose à nouveau : à quel groupe faut-il se référer en tant que groupe témoin ? Au Japon, il est très difficile de trouver une association positive entre l'infarctus du myo-

carde et le taux de cholestérol, en particulier chez les femmes. Dans cette étude de cohorte combinée, les taux de cholestérol total n'étaient associés à aucun sous-type d'AVC (ou AVC total).

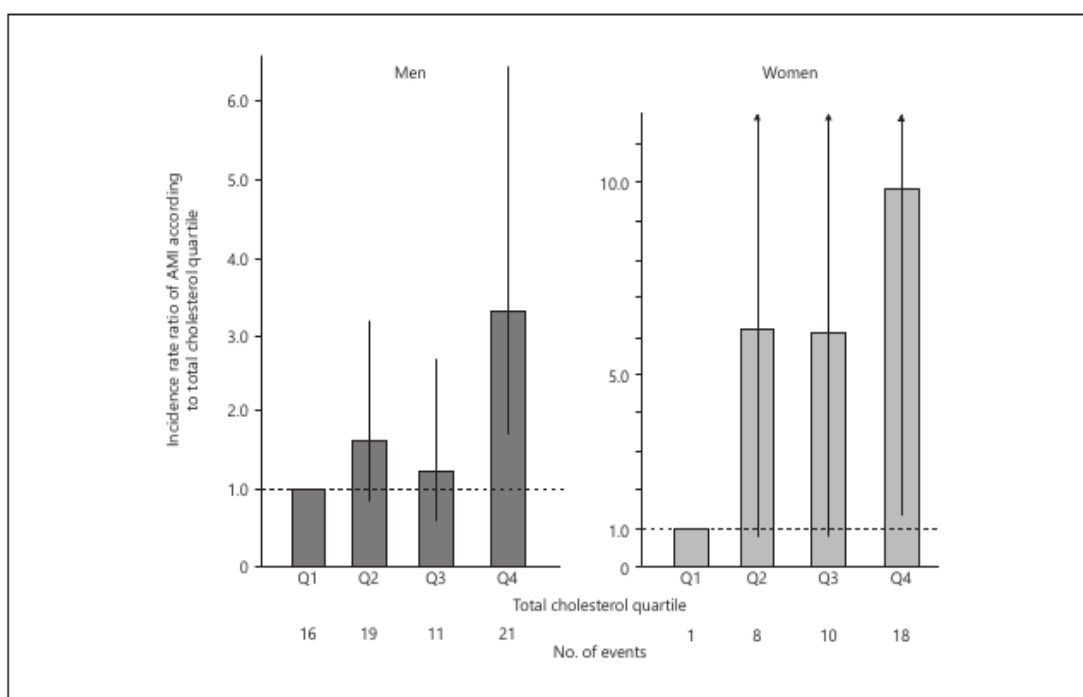
Au chapitre 1, section 1, nous avons présenté l'étude sanitaire de la préfecture d'Ibaraki[18]. L'enquête de référence a été complétée en 1993 et un total de 91 219 participants ont fait l'objet d'un suivi jusqu'en 2003. La figure 2-7 montre la relation entre le taux de cholestérol et le taux de mortalité due à l'AVC. La relation est très simple : un faible taux de cholestérol constitue un facteur de risque de mortalité par accident vasculaire cérébral, tandis qu'un taux de cholestérol moyen élevé constitue un faible risque. Cela est dû en grande partie à une baisse significative de la mortalité hémorragique par accident vasculaire cérébral dans les groupes où le taux de cholestérol LDL est plus élevé[19].

Également au chapitre 1, section 1, nous avons présenté les résultats pour la mortalité toutes causes confondues dans l'étude de cohorte de la faculté de médecine Jichi[20]. La figure 2-8 montre la relation entre le taux de cholestérol total et la mortalité due à l'infarctus du myocarde (panel A) et à l'AVC (panel B) dans cette étude. Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les catégories de cholestérol dans les cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Cependant, nous croyons que cette étude, comme beaucoup d'autres sur le cholestérol, a des problèmes fondamentaux.

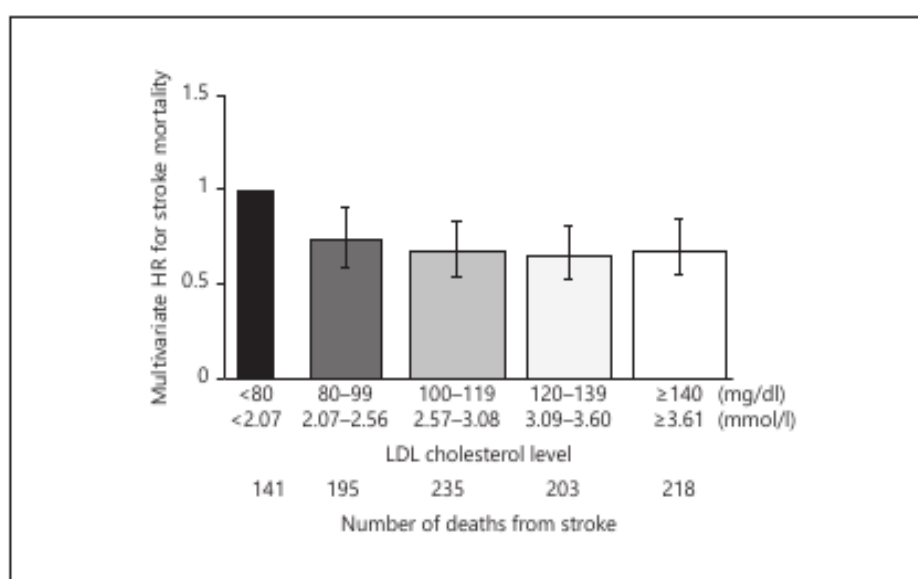
Laissez-nous vous expliquer. Au total, 12 334 participants en bonne santé âgés de 40 à 69 ans ont été suivis pendant 11,9 ans en moyenne. Le résultat a été une mortalité totale selon le sexe et la cause du décès. En fait, les HR ont été calculés pour la mortalité due à un accident vasculaire cérébral (hémorragique et ischémique), les troubles cardiaques (IM et insuffisance cardiaque à l'exclusion de l'IM) et le cancer selon quatre catégories de cholestérol I :  $<4,14$  mmol/l ( $<160$  mg/dl) ; II :  $4,14$ - $5,16$  mmol/l ( $160$ - $199$  mg/dl) ; III :  $5,17$ - $6,20$  mmol/l ( $200$ - $239$  mg/dl) et IV :  $\geq 6,21$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl). Ces quatre catégories de taux de cholestérol ont été utilisées dans l'ensemble du document, sauf dans un domaine particulier[20] : les HR pour l'IM des femmes dans les catégories de cholestérol élevé (catégories III et IV, zones ombrées dans la figure 2-8).

Le tableau 3b du rapport de l'étude de cohorte médicale Jichi[20] donne le nombre de décès dus à diverses maladies au cours de la période de suivi. Chez les femmes, il y a eu 3 décès par infarctus du myocarde dans la catégorie I, 15 dans la catégorie II, 9 dans la catégorie III et 0 dans la catégorie IV. Le fait qu'il n'y ait même pas eu un seul



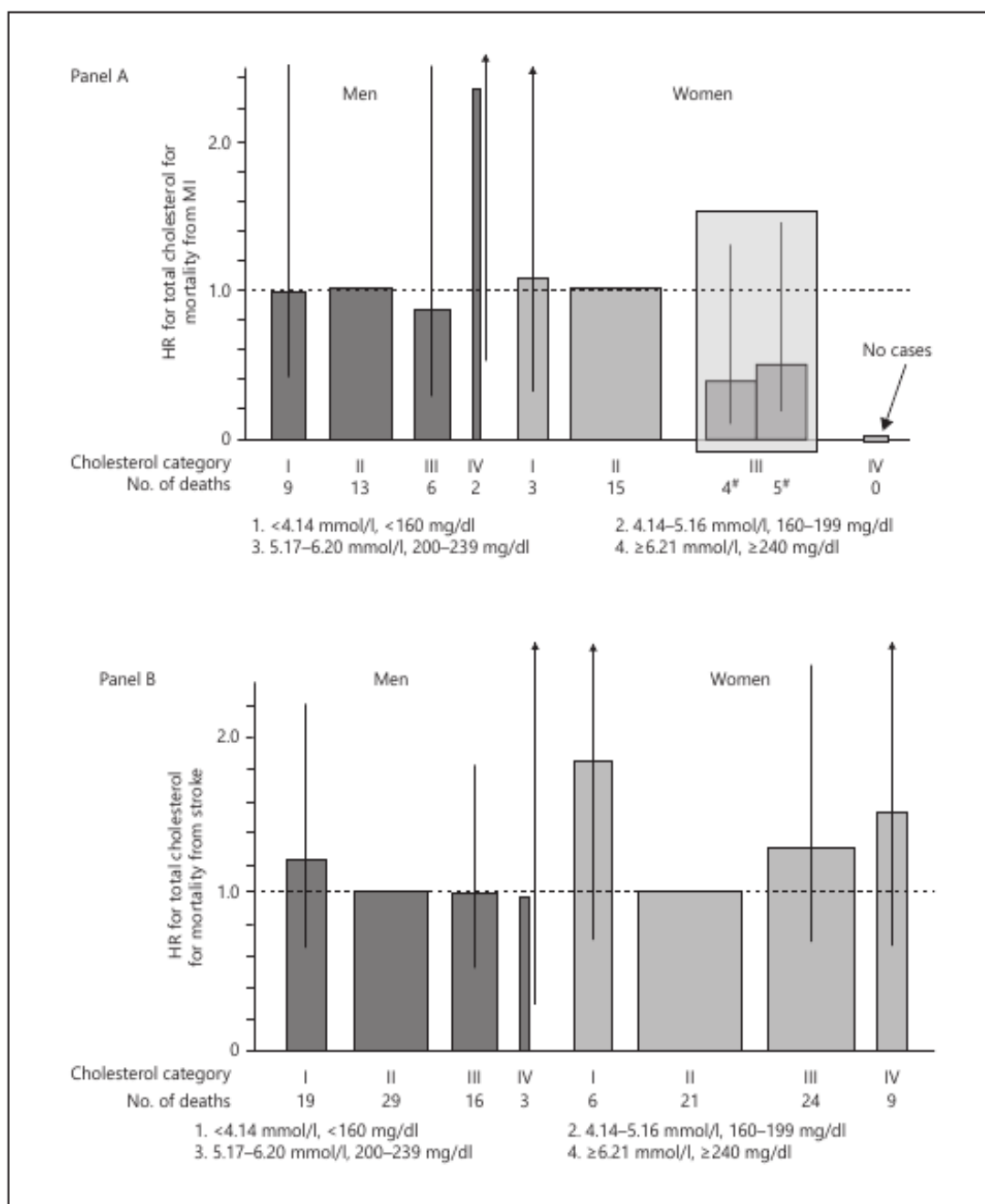


**Fig. 2-6.** Rapport de taux d'incidence ajusté multivarié de l'infarctus aigu du myocarde (IAM) en fonction du quartile de cholestérol total : étude JALS-ECC[17]. Au total, 22 430 hommes et femmes japonais âgés de 40 à 89 ans sans antécédents d'événements cardiovasculaires ont été suivis pendant une moyenne de 7,6 ans. Les ratios de taux d'incidence des IAM ont été ajustés en fonction du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité, de la tension artérielle, du diabète et du statut tabagique actuel. Les quartiles de cholestérol sont Q1  $\leq 175$  mg/dl (4,54 mmol/l), Q2 = 176-198 (4,55-5,14), Q3 = 199-223 (5,15-5,78) et Q4  $\geq 224$  (5,79). Notez qu'il n'y a eu qu'un seul événement dans le Q1 féminin. Voir le texte pour plus de détails.



**Fig. 2-7.** Relation entre le cholestérol à lipoprotéines de basse densité et la mortalité par AVC : Étude de santé dans la préfecture d'Ibaraki[19]. Un total de 91 219 participants âgés de 40 à 79 ans

sans antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronarienne ont été examinés dans la préfecture d'Ibaraki en 1993 et suivis jusqu'en 2003. Le taux de risque multivariable (intervalle de confiance à 95 %) a été ajusté en fonction de l'âge, du sexe et d'autres facteurs de risque cardiovasculaires. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. HR = ratio de risque; LDL = cholestérol des lipoprotéines de basse densité.



**Fig. 2-8.** Mortalité par (A) infarctus du myocarde et (B) AVC et relation avec le cholestérol total: étude de cohorte Jichi Medical School[20]. Plus de 12 000 hommes et femmes ont été suivis pendant 11,9 ans. Les rapports de risque (HR) ont été calculés à l'aide du modèle de risque proportionnel de Cox avec ajustement en fonction de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité, du tabagisme, de l'alcool et de la masse corporelle. (A) Aucune différence significative dans les ressources humaines n'a été observée entre les groupes de cholestérol chez

les hommes et les femmes. Notez qu'il n'y avait que 2 cas dans la catégorie la plus élevée chez les hommes et aucun dans la catégorie la plus élevée chez les femmes. Deux lignes verticales (intervalles de confiance de 95 %) sont fournies à côté des colonnes pour plus de clarté.

La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participantes de ce groupe, à l'exception de deux groupes de cholestérol chez les femmes (case ombrée de la catégorie III). Le nombre exact de participants dans ces deux groupes n'est pas disponible, mais on leur donne provisoirement la moitié du nombre de participants dans la catégorie III. Les deux colonnes représentent les deux catégories de cholestérol: à gauche, 5,17 à 5,68 mmol/l (200 à 219 mg/dl) et à droite, 5,69 à 6,20 (220 à 239). Le nombre de décès dans les deux combinés était de 9 (les chiffres respectifs ne sont pas disponibles). 4 # et 5 # sont nos estimations. Voir le texte pour les raisons pour lesquelles la catégorie III dans la case ombrée a été divisée en deux.

**Tableau 2-A.** Rapports de risque multivariés et intervalles de confiance à 95 % pour les maladies coronariennes mortelles et non fatales selon la catégorie de cholestérol à lipoprotéines de basse densité : étude sur le risque circulatoire dans les communautés[21]

| mg/dl<br>mmol/l                     | LDL cholesterol level |                    |                      |                      |                  | HR per<br>30-mg/dl<br>(0.77-mmol/l)<br>increment |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------------|
|                                     | <80<br><2.06          | 80-99<br>2.06-2.57 | 100-119<br>2.58-3.09 | 120-139<br>3.10-3.61 | ≥140<br>≥3.62    |                                                  |
| No. of participants (men and women) | 1,774                 | 1,899              | 1,949                | 1,302                | 1,207            | Total: 8,131                                     |
| Total CHD                           |                       |                    |                      |                      |                  |                                                  |
| No. of cases                        | 23                    | 29                 | 35                   | 31                   | 37               | Total: 155                                       |
| Multivariable HR* (95% CI)          | 1.0                   | 1.35 (0.77-2.36)   | 1.66 (0.96-2.86)     | 2.15 (1.22-3.81)     | 2.80 (1.59-4.92) | 1.30 (1.11-1.49)                                 |
| Non-fatal CHD                       |                       |                    |                      |                      |                  |                                                  |
| No. of cases                        | 13                    | 23                 | 24                   | 26                   | 29               | Total: 115                                       |
| Multivariable HR* (95% CI)          | 1.0                   | 1.95 (0.98-3.90)   | 2.06 (1.03-4.13)     | 3.25 (1.61-6.53)     | 4.07 (2.02-8.20) | 1.36 (1.16-1.58)                                 |
| Fatal CHD                           |                       |                    |                      |                      |                  |                                                  |
| No. of cases                        | 10                    | 6                  | 11                   | 5                    | 8                | Total: 40                                        |
| Multivariable HR* (95% CI)          | 1.0                   | 0.57 (0.20-1.64)   | 1.04 (0.41-2.60)     | 0.72 (0.23-2.28)     | 1.24 (0.44-3.47) | 1.16 (0.87-1.55)                                 |

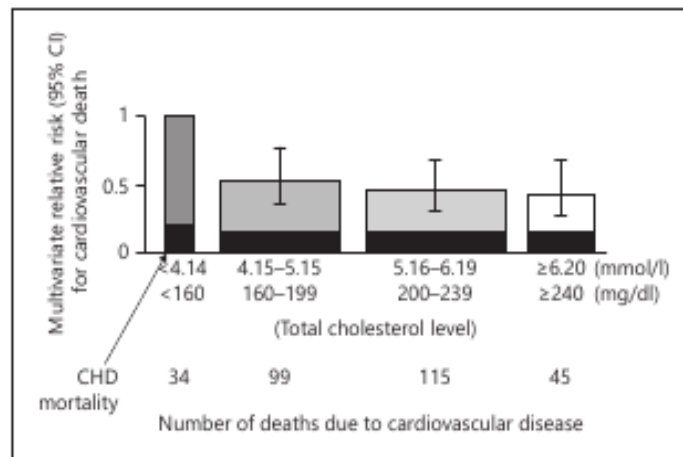
HR = ratio de risque, IC = intervalle de confiance, LDL = lipoprotéine de faible densité, MCV = maladie coronarienne.

Au total, 8 131 hommes et femmes ont été suivis pendant une période médiane de 21,9 ans. Notez que les taux de cholestérol LDL augmentent avec le taux de cholestérol LDL, mais non avec le taux de cholestérol LDL mortel, ce qui n'est pas le cas. Les maladies coronariennes non mortelles ont probablement été sur-diagnostiquées dans les groupes présentant des taux de cholestérol LDL plus élevés. Voir le texte pour plus de détails. \* HR ajusté en fonction du sexe, de l'âge, de la catégorie de tension artérielle, de l'utilisation d'antihypertenseurs, de la glycémie, de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, de la consommation d'alcool, de l'utilisation d'un médicament hypolipidémiant, des catégories de cholestérol et de triglycérides de lipoprotéines de haute densité, du statut de jeûne, de l'année d'entrée pour étudier et zone d'étude. (Refait avec la permission de l'éditeur.)

Les données disponibles, lorsqu'elles sont interprétées avec prudence, semblent indiquer que les Japonais ont des taux de cholestérol élevés, mais que leur mortalité par IAM est très faible - une sorte de « *paradoxe japonais* », si vous voulez.

L'étude Circulatory Risk Communities Study (CIRCS) a été conçue pour examiner l'association entre les taux sériques de cholestérol LDL et le risque de maladies coronariennes chez les Japonais[21]. Les taux sériques de cholestérol LDL dans les échantillons sanguins occasionnels ont été évalués parmi les résidents de quatre communautés japonaises participant à l'étude. Au total, 8 131 hommes et femmes âgés de 40 à 69 ans sans antécédents d'AVC ou de coronaropathie ont participé à des enquêtes de référence sur les facteurs de risque entre 1975 et 1987. En 2003, 155 cas de coronaropathie accidentelle (infarctus du myocarde, angine de poitrine et mort cardiaque subite) avaient été identifiés. La période médiane de suivi était de 21,9 ans. Le tableau 2-A montre les FC pour les maladies coronariennes totales, non mortelles et mortelles ajustées en fonction du sexe, de l'âge et d'autres facteurs confusionnels possibles. Le tableau 2-A nous montre que, dans les maladies coronariennes non mortelles, les FC augmentent avec le taux de cholestérol LDL, mais pas dans le cas des maladies coronariennes mortelles, qui sont relativement faciles à diagnostiquer avec précision. Selon le rapport du CIRCS[21]p.382), « *l'infarctus myocardique défini a été diagnostiqué comme une douleur thoracique sévère typique (la dernière pendant  $\geq 30$  min) accompagnée de l'apparition de nouvelles ondes Q ou QS anormales et persistantes, de changements constants dans les niveaux des enzymes cardiaques, ou des deux. L'infarctus du myocarde probable était indiqué par des douleurs thoraciques typiques, mais pour lesquelles aucun résultat électrocardiographique ou lié à l'activité enzymatique n'était disponible. L'infarctus du myocarde était considéré comme présent si un infarctus du myocarde définitif ou probable était diagnostiqué* » (soulignement ajouté). Dans le CIRCS, les coronaropathies incluent également l'angine de poitrine, dont le diagnostic est également notoirement imprécis parce qu'il peut être diagnostiqué sans aucune conclusion objective. Il est fort possible que les coronaropathies non mortelles aient été surdiagonales dans les groupes présentant des taux de cholestérol LDL plus élevés. L'utilisation par l'étude du groupe ayant les taux de cholestérol les plus bas comme groupe de référence a également ses problèmes. Il semblerait donc que le CIRCS souffre d'un certain biais et ne prouve aucune association entre des taux élevés de cholestérol LDL et les maladies coronariennes.

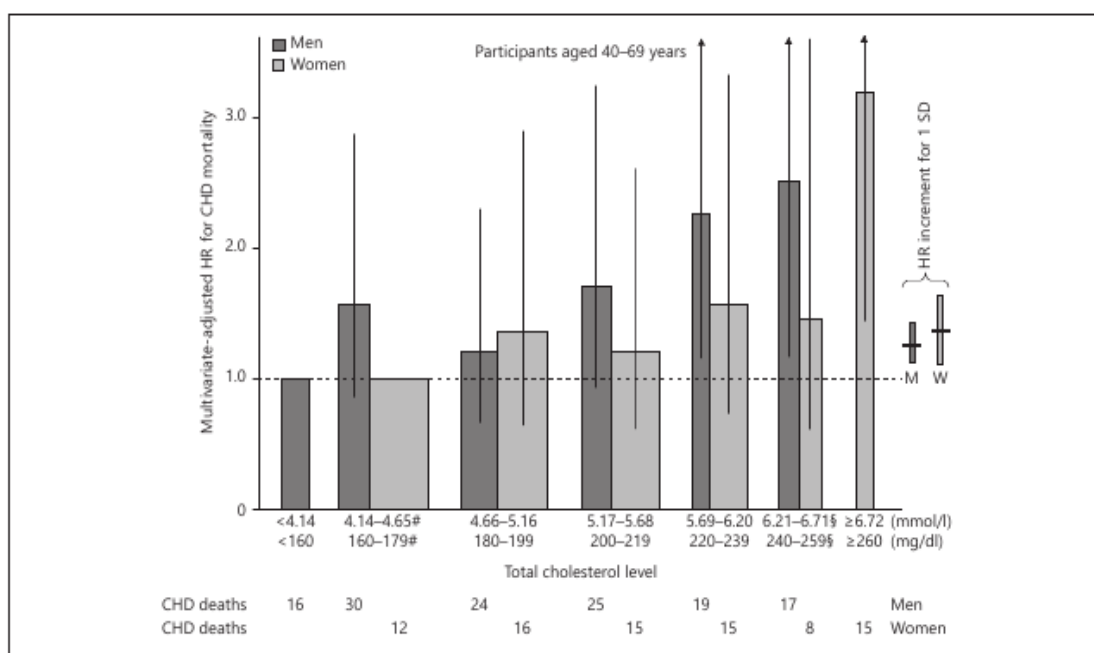
Tsuji a suivi 16 461 hommes et femmes pendant une moyenne de 10,9 ans à Moriguchi City, Osaka[22]. Tous les participants n'avaient aucun problème de santé et



**Fig. 2-9.** Relation entre le taux de cholestérol total et la mortalité cardiovasculaire dans la ville de Moriguchi, Osaka[22]. Au total, 16 461 hommes et femmes (les trois quarts des femmes) ont été suivis pendant 10,9 ans dans la ville de Moriguchi. Les risques relatifs ont été ajustés pour l'âge, le sexe, le fumeur actuel, l'hypertension, le diabète, les habitudes de consommation d'alcool et les antécédents de maladie cardiovasculaire, en utilisant une analyse de régression à risques proportionnels. Barres noires: risque relatif de mortalité par maladie coronarienne, représenté par le rapport entre le nombre de décès par cardiopathie et de décès d'origine cardiovasculaire dans les mêmes groupes de cholestérol. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. IC = intervalle de confiance.

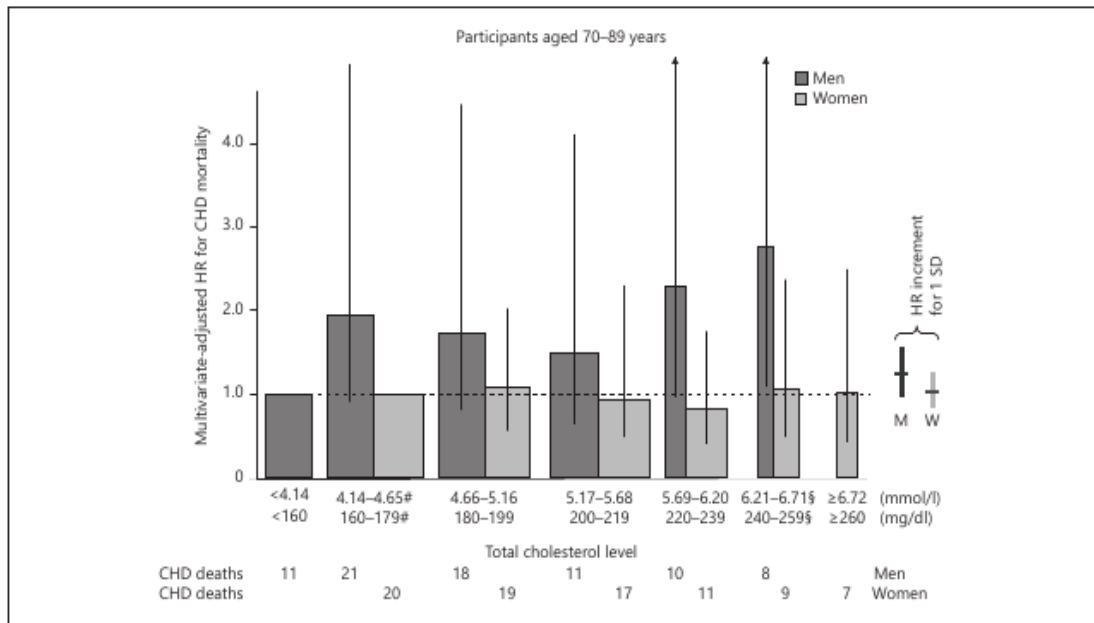
n'avaient pas subi de bilans de santé réguliers. Comme le montre la figure 2-9, la mortalité par coronaropathie (barres noires) n'a pas de relation claire avec le taux de cholestérol total. Cela nous amène maintenant à poser la question importante à laquelle nous avons travaillé : Est-il vraiment nécessaire d'abaisser le taux de cholestérol dans la population générale ?

In the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan : Dans l'étude EPOCH-JAPAN, Nagasawa et coll. ont fait état d'une relation entre les taux de cholestérol total et les maladies cardiovasculaires en analysant un ensemble de données regroupées de 10 études de cohortes portant sur 65 594 hommes et femmes de 40 à 89 ans (âge moyen, 57 ans, femmes 60 %) et sans maladie cardiovasculaire au départ[23]. Trois cohortes étaient nationales et les sept autres provenaient de préfectures isolées. Les participants ont été suivis pendant 10,1 ans en moyenne. Ils ont été divisés en deux groupes d'âge, l'âge moyen (40-69 ans) et les personnes âgées (70-89 ans), et les HR de mortalité coronarienne ajustées en fonction de plusieurs variables sont illustrées aux figures 2-10 et 2-11. Chez les participants âgés (fig. 2-11), seule la FC des hommes ayant un taux de cholestérol  $\geq 6,21$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) était significativement différente de celle du groupe témoin ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl).



**Fig. 2-10.** Ratios de risque (HR) ajustés multivariés pour la mortalité par coronaropathie en fonction du taux de cholestérol total chez les participants âgés de 40 à 69 ans : EPOCH-JAPAN[23]. Un ensemble de données regroupées de 65 594 personnes âgées de 40 à 89 ans provenant de 10 études de cohorte au Japon (suivi de 10,1 ans) a été analysé. Cette figure montre les résultats pour les participants âgés de 40 à 69 ans. Le nombre de décès par cardiopathie congénitale est indiqué au bas de la figure pour les hommes et les femmes. L'incrément de FC pour 1 écart-type de cholestérol est indiqué à droite. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants. # Chez les femmes, les participantes dont le cholestérol total est inférieur à 4,14 mmol/l (160 mg/dl) sont également incluses. § Chez les hommes, les participants dont le cholestérol total était égal ou supérieur à 6,72 mmol/l (260 mg/dl) sont également inclus. Ce type de manipulation (§ et §) soulève certaines inquiétudes. Les groupes de contrôle doivent être la troisième ou la quatrième colonne sombre (en partant de la gauche) et la deuxième ou la troisième colonne claire. Voir le texte pour plus de détails.

Cette différence significative chez les hommes est complètement indépendante du choix du groupe témoin - une question cruciale que nous avons soulignée dès le début de ce chapitre. Une gamme d'environ 5 mmol/l (200 mg/dl) devrait être choisie comme gamme de référence, au moins au Japon. En gardant cela à l'esprit, regardons à nouveau les fig. 2-10 et 2-11. Nous pouvons commencer à voir une image différente émerger. Si l'on prend le sous-groupe le plus important (4,66-5,17 mmol/l, 180-200 mg/L) comme groupe de référence, le graphique pour les hommes âgés de 40 à 69 ans pourrait ne pas indiquer d'effets très nocifs du cholestérol. Il en va de même pour les hommes âgés (fig. 2-11). Comme on peut le constater d'après ces chiffres, les colonnes des groupes témoins pour les femmes sont assez larges : c'est parce qu'elles sont composées des deux groupes de cholestérol les plus faibles.

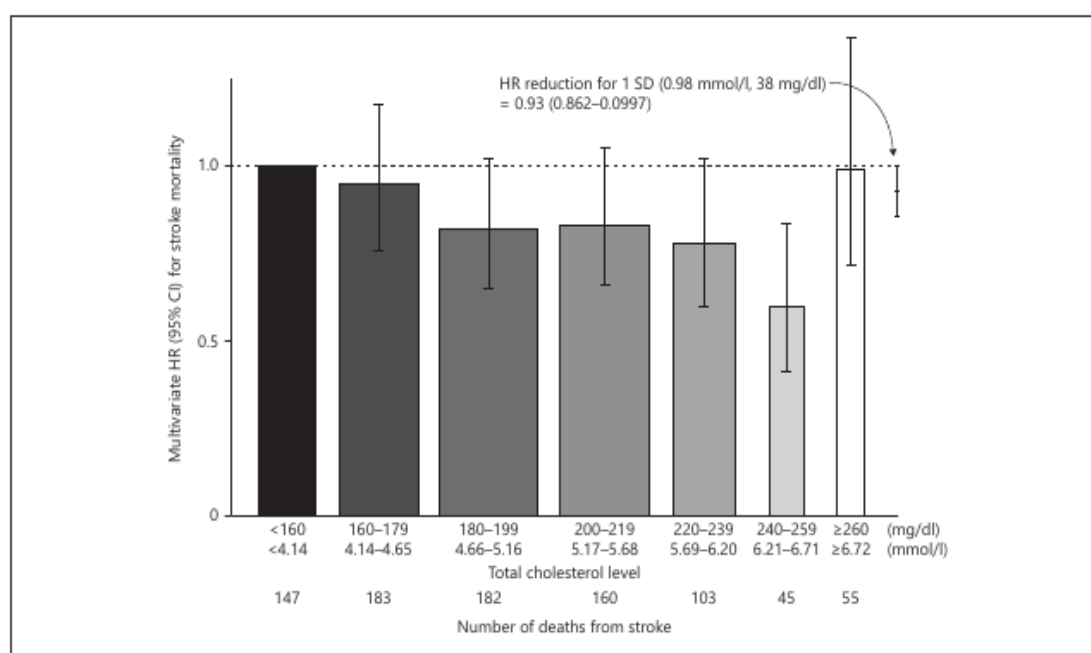


**Fig. 2-11.** Rapport de risque ajusté multivarié de la mortalité par coronaropathie en fonction du taux de cholestérol total chez les participants âgés de 70 à 89 ans : EPOCH-JAPAN[23]. Voir la légende de la Fig. 2-10 pour plus de détails. Cette figure montre les résultats pour les participants âgés de 70 à 89 ans. # Chez les femmes, les participantes <4,14 mmol/l (160 mg/dl) sont également incluses. § Chez les hommes, les participants ≥ 6,72 mmol/l (260 mg/dl) sont également inclus. Les groupes de contrôle doivent être la troisième ou la quatrième colonne sombre (en partant de la gauche) et la deuxième ou la troisième colonne claire. Voir le texte pour plus de détails. HR = ratio de risque; MCV = maladie coronarienne.

Nous nous demandons pourquoi il est nécessaire de combiner ces deux groupes pour les femmes mais pas pour les hommes. L'une des raisons peut être d'augmenter suffisamment le nombre de participants pour obtenir des résultats significatifs. Chez les hommes, les colonnes des deux groupes de cholestérol les plus élevés sont également combinées. La raison de la combinaison de deux colonnes n'apparaît clairement que lorsque la largeur des colonnes est proportionnelle au nombre de participants. La largeur d'une colonne est un facteur important à considérer lors de l'interprétation des résultats.

Cependant, et c'est quelque peu surprenant, l'étude EPOCH-JAPON ne mentionne pas la question très importante de la mortalité toutes causes confondues. En outre, l'ensemble de données n'est pas vraiment représentatif des études épidémiologiques japonaises puisqu'il ne comprend pas les deux études les plus importantes réalisées à ce jour, l'étude sanitaire de la préfecture d'Ibaraki[18] et l'étude Isehara[24] (voir chapitre 1, section 1). Ces deux études n'ont trouvé aucune association entre la mortalité due aux maladies coronariennes ou à l'IHD et les taux de cholestérol LDL chez les

femmes. Enfin, le nombre de décès dans chaque classe de cholestérol est très faible. Les catégories de cholestérol ayant des HR significativement plus élevées pour les maladies coronariennes dans la figure 2-10 ont moins de 20 décès par coronaropathie, ce qui est très faible par rapport aux 5 600 décès totaux que nous estimons approximativement pour la durée de l'étude. (Le nombre total de décès n'est pas indiqué dans l'étude, mais nous sommes arrivés à l'estimation de 5 600 en divisant le nombre total de décès dus à un AVC, 875, par un facteur de 0,155, qui était le ratio moyen des décès dus à un AVC parmi les décès toutes causes confondues entre 1990 et 1995 au Japon[25]). La figure 2-12 montre la relation avec la mortalité due aux accidents vasculaires cérébraux selon les taux de cholestérol total déclarés par l'étude[23]. Comme on peut le constater, le cholestérol total est un facteur de risque négatif d'AVC. Le taux de cholestérol a diminué à 0,93 (0,826-0,997) pour chaque augmentation de 1-SD du cholestérol total (0,98 mmol/l, 38 mg/dl).



**Fig. 2-12.** Taux de risque de mortalité par AVC ajusté multivarié chez les hommes et les femmes en fonction du taux de cholestérol total: EPOCH-JAPAN[23]. Au total, 65 594 hommes et femmes âgés de 40 à 89 ans ont été suivis pendant 10,1 ans en moyenne. Voir la légende de la Fig. 2-10 et le texte pour plus de détails. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants. HR = ratio de risque; IC = intervalle de confiance.

Lorsque nous examinons les résultats de la plupart des études épidémiologiques, ils indiquent trois tendances générales en matière de mortalité par coronaropathie. Premièrement, chez les hommes, le taux de mortalité par MCV le plus élevé est observé



dans le groupe ayant les taux de cholestérol les plus élevés, quelle que soit leur importance. Cela peut s'expliquer par la présence de participants atteints d'HF dans la catégorie du cholestérol le plus élevé. Deuxièmement, chez les femmes, il n'existe aucune preuve solide d'un lien entre la mortalité par cardiopathie coronarienne et les taux de cholestérol. Et troisièmement, le cholestérol est plus ou moins un facteur de risque négatif d'accident vasculaire cérébral.

## **2.2 Cholestérol et cancer**

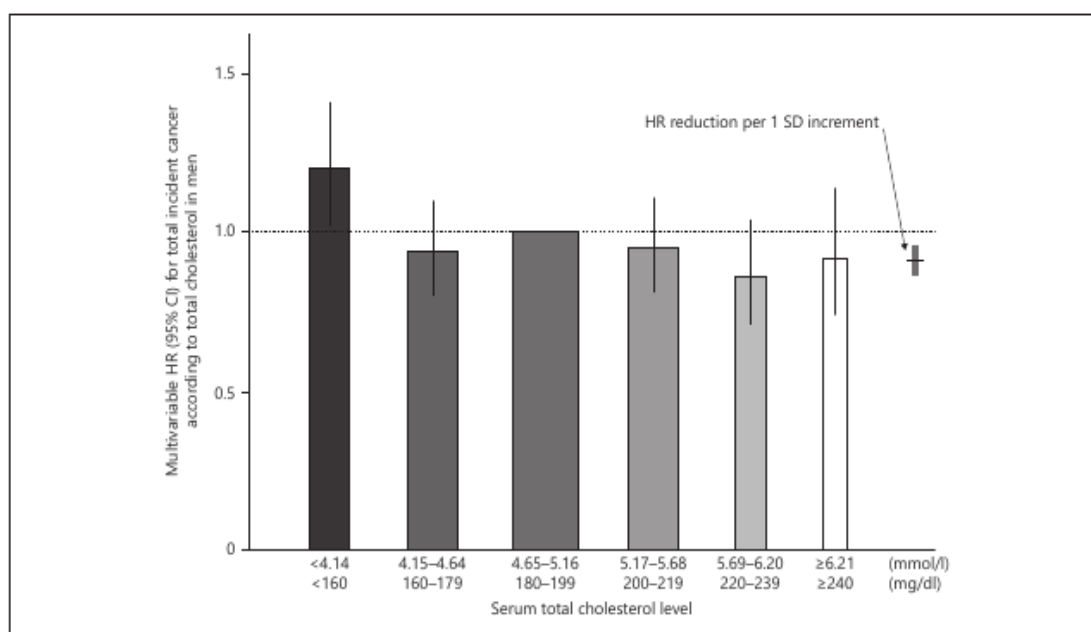
L'un des facteurs qui contribuent le plus à la corrélation inverse entre les taux de cholestérol les plus faibles et la mortalité toutes causes confondues la plus élevée est la mortalité par cancer. Dans cette section, nous nous concentrons sur la relation entre le cholestérol et le cancer.

Nous commencerons par présenter quelques résultats épidémiologiques sur le cholestérol et le cancer, puis nous explorerons la relation entre le cholestérol et le cancer du foie parmi d'autres maladies du foie.

Dans l'étude Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study menée dans 9 centres de santé publique, 33 368 Japonais et Japonaises âgés de 40 à 69 ans qui n'avaient pas reçu de diagnostic antérieur de cancer ou de maladie cardiovasculaire ont entrepris de mesurer leur taux de cholestérol total sérique entre 1990 et 1994, et ont été suivis pour déterminer le taux total et les principaux sièges du cancer incidente jusqu'à fin 2004 ( $n = 2\,728$ )[26]. Les associations spécifiques au sexe entre le cholestérol et le risque de cancer ont été calculées. Les taux de cholestérol sérique total étaient inversement associés au risque de cancer total chez les hommes ( $n = 1\,434$ , voir fig. 2-13), mais pas chez les femmes, et montraient de fortes associations inverses avec le cancer de l'estomac chez les hommes et le cancer du foie chez les deux sexes.

Afin d'éviter la possibilité d'une causalité inverse lorsque certains participants auraient pu avoir un cancer subclinique au début de l'étude, ce qui pourrait réduire les taux de cholestérol sérique, les auteurs de l'étude ont calculé des HR multivariées chez les hommes après exclusion des cas de cancer incidents survenus au cours des trois premières années de l'étude. Cette procédure a légèrement réduit l'association inverse, mais pas à un niveau non significatif : la réduction des RH par 1 échelon de DS avant cette exclusion était de 0,91 (0,86 à 0,96,  $p = 0,007$ ), qui n'a été augmentée qu'à 0,92 (0,87 à 0,98,  $p = 0,01$ ) après cette exclusion. Après une exclusion supplémentaire des cas avancés avec métastases, les associations inverses n'étaient plus significatives pour les cancers totaux ou les cancers de l'estomac féminins, mais demeuraient signi-

ficatives pour les cancers du foie chez les deux sexes. Toutefois, le passage d'une recherche significative à une recherche non significative dans le nombre total de cas de cancer incidente chez les hommes n'était pas dû à la nature même de cette intervention (c.-à-d. l'exclusion des cas avancés, ce qui pourrait réduire davantage la possibilité de cas de cancer subclinique lorsque les données de référence étaient évaluées) ; il était plutôt dû à une réduction du nombre de cas de cancer (1 210 à 765 chez les hommes). En fait, après Si l'on exclut encore davantage les cas avancés avec métastases, le HR pour le cancer incident total par incrément de 1-SD du cholestérol total chez les hommes était de 0,93 (0,86-1,00,  $p = 0,06$ ,  $n = 765$ ). Les deux valeurs des HR, 0,92 après exclusion des trois premières années de cas de cancer et 0,93 après exclusion supplémentaire des cas avancés, étaient presque identiques. Par conséquent, la perte de signification après l'exclusion supplémentaire était due à une réduction du nombre de cas de cancer seulement. Cette perte de signification semble être la principale raison de la conclusion abstraite de l'auteur selon laquelle « ...nos résultats ne corroborent pas le fait que les faibles taux sériques de cholestérol total augmentent les risques de cancer total et d'autres sites[de cancer] majeurs ».



**Fig. 2-13.** Association entre l'incidence du cancer et le taux de cholestérol sérique chez l'homme: étude JPHC[26]. Au total, 33 368 hommes et femmes japonais âgés de 40 à 69 ans ont été suivis pendant plus de 10 ans (140 506 années-personnes pour les hommes uniquement). Les variables suivantes ont été ajustées pour : l'âge, l'indice de masse corporelle, le nombre d'années de tabagisme, la consommation d'éthanol, l'hypertension, le diabète, la prise de médicaments pour l'hyperlipidémie, la consommation totale de légumes, la consommation de café et la zone du centre de santé publique du participant.  $p$  pour tendance = 0,0045; rapport de risque (HR) réduction par incrément de 1 SD

*(0,89 mmol/l, 35 mg/dl) = 0,91 (0,86–0,96),  $p = 0,007$ . Il n'y avait pas d'association significative chez les femmes, avec une réduction des ressources humaines par incrément de 1 SD de 1,00 (0,94 à 1,06). La largeur de chaque colonne est proportionnelle aux années-personnes de ce groupe. Voir le texte pour plus de détails. IC = intervalle de confiance.*

## **2.3 Cholestérol et maladies infectieuses**

Le LDL et les autres lipoprotéines constituent la ligne de front non spécifique contre une grande variété d'agents infectieux. On sait depuis longtemps que les lipoprotéines se lient aux bactéries, aux fragments bactériens (lipopolysaccharides, LPS) et aux virus et les inactivent. Ravnskov et coll. ont bien résumé les effets des lipoprotéines (tableau 2-B)[27]. L'organisme peut gérer toute la phase d'infection avec une marge de sécurité si les lipoprotéines neutralisent une proportion considérable d'agents toxiques dans le sang. Cependant, sans le tampon de lipoprotéines, le système immunitaire doit s'occuper directement de tous les matériaux liés à l'infection. Bien que les résultats suivants soient issus d'une expérimentation animale, ils sont très suggestifs. Des souris génétiquement modifiées déficientes en récepteurs LDL (LDLR-/-, un modèle animal pour la HF homozygote) ont été mises à l'épreuve avec différentes doses de LPS, et les taux de survie ont été comparés aux résultats des souris sauvages C57Bl/6J (LDLR+/+)[28]. Les taux de cholestérol total plasmatique étaient de  $9,55 \pm 1,11$  mmol/l ( $369 \pm 43$  mg/dl) et de  $2,25 \pm 0,45$  ( $87 \pm 17$ ) chez les souris LDLR-/- et sauvages, respectivement. La dose létale médiane, DL50, du LPS était de 2,0 et 0,25 mg/souris, respectivement, soit 8 fois plus élevée chez les souris LDLR-/. Les concentrations plasmatiques du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de l'interleukine (IL)-1 $\alpha$  ont été mesurées après injection intraveineuse de 1 mg de LPS (la dose létale chez la souris sauvage). Des diminutions significatives du TNF (90 min après l'épreuve) et de l'IL-1 $\alpha$  (4 h après l'épreuve) ont été observées chez les souris LDLR/- comparativement aux souris témoins. Ces résultats aident à expliquer pourquoi la survie des personnes atteintes de HF était meilleure que celle de la population générale aux Pays-Bas avant 1900[29], lorsque l'infection était la principale cause de décès (voir fig. 3-5 au chapitre 3).

Dans une cohorte multiethnique de 55 300 hommes et 65 271 femmes qui a été suivie pendant 15 ans (1979-1993), Iribarren et coll. ont examiné l'association entre le cholestérol total et le risque d'infections (autres que respiratoires et VIH) diagnostiquées en milieu hospitalier[30]. On a constaté que le cholestérol était inversement lié à diverses infections, y compris toutes les infections, chez les deux sexes. La rédu-

tion du risque pour toutes les infections selon une augmentation de 1-SD du cholestérol total était de 8 % chez les deux sexes. Cette association inverse significative avec toutes les infections a persisté après l'exclusion des cas des 5 premières années de suivi.

Ces résultats se reflètent dans l'étude 85-Plus de Leiden (voir chapitre 1, section 1) où les concentrations de cholestérol total ont été mesurées chez 724 participants dont l'âge médian était de 89 ans et où le risque de mortalité par maladie infectieuse a été calculé sur 10 ans de suivi[31]. Plus le taux de cholestérol total était élevé, plus la mortalité due aux maladies infectieuses était faible. La mortalité toutes causes confondues de cette étude est décrite au chapitre 1, section 2 (fig. 1-6).

Revenons aussi à la fig. 1-2 du chapitre 1 de l'étude Isehara[24] où le deuxième bloc du bas de chaque colonne représente la mort par maladie respiratoire (pulmonaire). Il est à noter que le cancer du poumon serait couvert par le premier bloc « *malignité* », ce qui laisserait vraisemblablement ce deuxième bloc principalement à la pneumonie. Chez les hommes (panel A), les décès dus aux maladies respiratoires sont d'environ un tiers dans le groupe où le taux de cholestérol LDL est le plus élevé, comparativement à la moyenne des décès dus aux maladies respiratoires dans les autres groupes. Chez les femmes (panel B), la mortalité due aux maladies respiratoires n'est pas aussi faible que chez les hommes du groupe cholestérol LDL le plus élevé, mais elle est encore plus faible que dans tout autre groupe chez les femmes.

Dans l'unité de soins intensifs (USI), le contrôle de l'infection est littéralement d'une importance capitale pour la vie ou la mort. Que se passerait-il si le taux de cholestérol des patients gravement malades en soins intensifs était abaissé intentionnellement ? Compte tenu des résultats présentés dans cette section jusqu'à présent, nous supposerions probablement que les résultats seraient opposés à ceux de l'expérience sur les souris mentionnée ci-dessus. C'est d'ailleurs ce qui est ressorti d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu et à groupes parallèles, menée en France entre janvier 2010 et mars 2013 auprès de 26 USI[32]. Les chercheurs qui ont mené cet essai prévoyaient recruter 1 002 patients ayant besoin d'une ventilation mécanique invasive pendant plus de deux jours et soupçonnant une pneumonie associée à la ventilation, l'infection la plus courante à l'USI. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir 60 mg de Simvastatine ou de placebo, le même jour que l'antibiothérapie. Le critère d'évaluation principal était la mortalité au 28<sup>e</sup> jour. Malheureusement, l'essai a été interrompu pour des futilités lors de la première analyse intermédiaire prévue après le recrutement de 300 patients. La mortalité au jour 28 (IC à 95 %)

était de 21,2 % (15,4-28,6) dans le groupe Simvastatine et de 15,2 % (10,2-22,1) dans le groupe placebo ( $p = 0,10$ ). Bien que la différence ne soit pas significative, les résultats signifient que pour 17 patients traités avec une statine dans l'unité de soins intensifs, 1 mourrait. Si le taux de mortalité n'était limité qu'aux patients n'ayant jamais reçu de statines (rapports naïfs aux statines : 7 % dans le groupe Simvastatine, 11 % dans le groupe placebo), la mortalité au 28<sup>e</sup> jour était de 21,5 % (15,4-29,1) avec la Simvastatine et 13,8 % (8,8-21,0) avec le placebo ( $p = 0,054$ ).

Un essai similaire sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été publié récemment[33]. Dans le cadre de cet essai multicentrique, on a assigné au hasard des patients atteints d'un SDRA accompagné d'une septicémie à recevoir soit une statine entérale (Rosuvastatine), soit un placebo, à double insu. Le principal résultat a été la mortalité dans un établissement de soins de santé jusqu'à 60 jours. L'étude a été interrompue en raison de sa futilité après que 745 des 1 000 patients prévus aient été recrutés. Il y a eu 108 décès (28,5 %) chez les patients sous Rosuvastatine et 91 décès (24,9 %) chez les patients sous placebo ( $p = 0,21$ ). Comparativement au placebo, le traitement par la Rosuvastatine a été associé à un moins grand nombre de jours sans insuffisance rénale au 14<sup>e</sup> jour ( $10,1 \pm 5,3$  vs  $11,0 \pm 4,7$ ,  $p = 0,01$ ) et de jours sans insuffisance hépatique au 14<sup>e</sup> jour ( $10,8 \pm 5,0$  vs  $11,8 \pm 4,3$ ,  $p = 0,003$ ).

Dans l'ensemble, les résultats dont il est question dans la présente section confirment l'idée qu'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL a une incidence directe sur la longévité.

**Tableau 2-B.** Liaison et protection contre les produits microbiens par les lipoprotéines

| Authors                | Journal<br>Publication year;<br>volume: pages                   | Microbial<br>product                          | Lipoprotein |     |      |     | Lipoprotein<br>source | Method used to demonstrate<br>inactivation and/or binding of<br>microbial products by lipoproteins |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----|------|-----|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                 |                                               | LDL         | HDL | VLDL | All |                       |                                                                                                    |
| Humphrey JH, et al.    | Br J Exp Pathol<br>1949; 30: 365-375                            | Streptolysin S                                |             |     |      | ++  | human                 | Inhibition of streptolysin S                                                                       |
| Stollerman GH, et al.  | J Clin Invest<br>1950; 29: 1636-1645                            | Streptolysin S                                | ++          | ++  |      |     | human                 | Inhibition of streptolysin S                                                                       |
| Skarnes RC, et al.     | J Bacteriol<br>1968; 95: 2031-2034                              | LPS; <i>S. enteritidis</i>                    |             |     |      | ++  | rodents               | Immunodiffusion                                                                                    |
| Shortridge KF, et al.  | Southeast Asian J Trop<br>Med Public Health<br>1975; 6: 461-466 | <i>Togavirus</i>                              | ++          | +   | +++  |     | human                 | Inhibition of hemagglutination                                                                     |
| Whitelaw DD, et al.    | FEMS Microbiology Letters<br>1978; 3: 335-339                   | <i>S. aureus</i><br>$\delta$ -hemolysin       | ++          | ++  |      |     | human                 | Inhibition of $\delta$ -hemolysin                                                                  |
| Freudenberg MA, et al. | Infect Immun<br>1978; 19: 875-882                               | <i>S. abortus equi</i><br><i>S. minnesota</i> |             | ++  |      |     | rat                   | Crossed                                                                                            |
| Ulevitch RJ, et al.    | J Clin Invest<br>1981; 67: 827-837                              | LPS; <i>S. minnesota</i>                      | 0           | ++  | 0    |     | rat                   | Immunoelectrophoresis                                                                              |
| Bhakdi S, et al.       | J Biol Chem<br>1983; 258: 5899-5904                             | <i>S. aureus</i> $\alpha$ -toxin              | ++          | 0   |      |     | rabbit                | Binding of LPS to apoA1                                                                            |
| Seganti L, et al.      | Microbiologica<br>1983; 6: 91-99                                | <i>Rhabdovirus</i>                            | ++          | (+) | ++   |     | human                 | Hemolytic titration; EM                                                                            |
| Van Lenten BJ, et al.  | Proc Natl Acad Sci USA<br>1986; 83: 2704-2708                   | LPS; <i>E. coli</i>                           | ++          | ++  | ++   |     | human                 | Inhibition of hemagglutination                                                                     |
| Huemer HP, et al.      | Intervirology<br>1988; 29: 68-76                                | <i>Herpes simplex</i>                         | ++          | ++  | ++   |     | human, rabbit         | Inhibition of scavenger receptor                                                                   |
| Flegel WA, et al.      | Infect Immun<br>1989; 57: 2237-2245                             | LPS; <i>E. coli</i>                           |             |     |      | ++  | human                 | EM                                                                                                 |
| Cavaillon JM, et al.   | Infect Immun<br>1990; 58: 2375-2382                             | LPS; <i>E. coli</i>                           | ++          | +   | ++   |     | human                 | Inhibition of endotoxin activation<br>of human monocytes                                           |
| Northoff H, et al.     | Beitr Infusionsther<br>1992; 30: 195-197                        | LPS(?)                                        | ++          | ++  | 0    |     | rabbit                | Inhibition of cytokine-response of<br>human monocytes                                              |
| Superti F, et al.      | Med Microbiol Immunol<br>1992; 181: 77-86                       | SA <i>Rotavirus</i>                           | ++          | ++  | ++   |     | human                 | Inhibition of cytokine-response of<br>human monocytes                                              |
| Weinstock C, et al.    | Arterioscler Thromb<br>1992; 12: 341-347                        | LPS; <i>S. typhi</i>                          | ++          |     |      |     | human                 | Inhibition of viral hemagglutination<br>and replication; EM                                        |
| Flegel WA, et al.      | Infect Immun<br>1993; 61: 5140-5146                             | LPS; <i>S. typhi</i>                          | ++          | (+) | 0    |     | human                 | Inhibition of endotoxin production                                                                 |
| Feingold KR, et al.    | Infect Immun<br>1995; 63: 2041-2046                             | LPS; <i>E. coli</i>                           |             |     |      | ++  | human                 | Endotoxin sensitivity                                                                              |
| Netea MG, et al.       | J Clin Invest<br>1996; 97: 1366-1372                            | LPS; <i>E. coli</i>                           |             |     |      | ++  | mouse                 | LD50 after experimental infection                                                                  |

The binding and inhibitory effects of LDL, HDL, and VLDL on various microbes and bacterial toxins. In 5 studies, the total effects of all lipoproteins together were examined. EM = Electron microscopy, LD50 = lethal dose 50%, LPS = lipopolysaccharide, ApoA1 = apolipoprotein A1 of HDL. (Remade from a review paper [27] with permission from the publisher; slightly modified.)

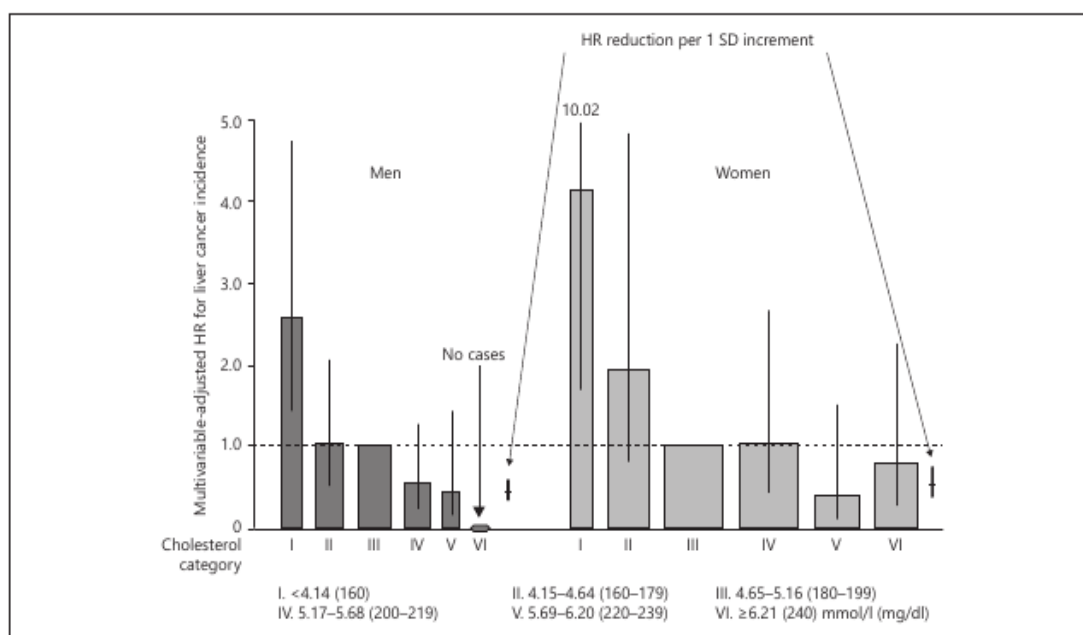
## 2.4 Cholestérol et maladies du foie

Cette section traite de l'association entre les taux de cholestérol et diverses maladies du foie, ainsi que des résultats des études publiées à ce jour. Nous commencerons par la relation trouvée dans l'étude de la JPHC qui a été faite par les hommes dans la section précédente[26]. La Fig. 2-14 montre les FC corrigées des variables multiples pour les cas incidents de cancer du foie selon les taux de cholestérol total sérique : les résultats sont présentés dans leur intégralité sans aucune exclusion (c.-à-d. incluant les cas des 3 premières années et les cas avancés avec métastases). Les HR multivariées par incrément de 1-SD dans le cholestérol total pour le cancer du foie étaient de 0,45 (0,35 à 0,59,  $n = 75$ ,  $p < 0,0001$ ) chez les hommes et de 0,54 (0,39-0,75,  $n = 50$ ,  $p =$

0.0002) chez les femmes, et après exclusion des deux cas des trois premières années et des cas avancés avec métastases, les HR ont encore été réduites à 0,42 (0,27-0,65, n = 28, p = 0,0001) et 0,43 (0,26-0,69, n = 23, p = 0,0006), respectivement. Fait intéressant, aucun cas de cancer du foie n'a été signalé chez les hommes atteints de cholestérol  $\geq 6.21$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl), le nombre total d'hommes atteints de cancer du foie incident étant de 75. L'association inverse robuste entre le cancer du foie et le cholestérol a été maintenue sans égard à la durée, au stade, à l'infection virale et aux habitudes de consommation. De même, le taux de cholestérol total pour le cancer de l'estomac chez les hommes après les deux exclusions était de 0,86 (0,74-0,99, n = 220 hommes, p = 0,04) par incrément de 1-SD.

L'étude a également révélé une relation entre le cholestérol et le HCV. Les valeurs moyennes totales de cholestérol ajustées en fonction de l'âge et du sexe étaient plus faibles chez les participants ayant l'anticorps anti-HCV que chez ceux n'ayant pas l'anticorps ( $4,93 \pm 0,03$  mmol/l[SE] vs  $5,28 \pm 0,01$ , respectivement, p < 0,001)[26]. Cette différence n'a pas été observée chez les participants infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

Lorsque Moriya et coll. ont comparé les taux de cholestérol total chez 100 patients atteints d'hépatite chronique non cirrhotique histologiquement prouvée (F1 ou F2) - 50 positifs pour l'ARN-HCV et 50 positifs pour l'Ag HBs - appariés pour l'âge, le rapport des sexes (hommes et femmes, 30:20), l'indice de masse corporelle, les taux d'alanine aminotransférase, le taux d'albumine et le temps prothrombine, ils ont constaté que les patients infectés avaient des taux nettement inférieurs de cholestérol total ( $167.4 \pm 37,7$  mg/dl,  $4,33 \pm 0,97$  mmol/l contre  $195,6 \pm 38,3$ ,  $5,06 \pm 0,99$ , p < 0,0005, respectivement)[34]. Comparativement aux taux de cholestérol total de la population générale de  $198 \pm 35$  mg/dl ( $5,12 \pm 0,91$  mmol/l) chez les hommes et de  $206 \pm 36$  ( $5,32 \pm 0,93$ ) chez les femmes (qui sont considérés comme des taux moyens de cholestérol total  $\pm$  ET signalés dans l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition, 2003[35] publiée la même année dans l'étude de Moriya et coll. La différence dans les taux de cholestérol total observés entre les patients infectés par le HCV et ceux infectés par le VHB peut s'expliquer par le fait que, outre le VHB, le HCV infecte les hépatocytes par les récepteurs LDL[36]. Par conséquent, il est fort probable que, s'il y a abondance de particules de LDL disponibles, l'infection à HCV peut être évitée par inhibition compétitive[37]. Le HCV et les autres virus Flaviviridae pénètrent dans les cellules par les récepteurs LDL[36].



**Fig. 2-14.** Rapport de risque multivarié sur l'incidence du cancer du foie en fonction du taux de cholestérol total sérique: étude JPHC[26]. Voir la légende de la Fig. 2-13 et le texte pour plus de détails. Les tendances présentées ici n'ont pas changé de manière marquée, même après l'exclusion des premiers cas d'incident de trois ans ou de l'exclusion des cas avancés. HR = ratio de risque.

Une association entre un faible taux de cholestérol LDL et la mortalité due au cancer du foie a récemment été rapportée par le groupe d'étude préfectoral de la santé d'Ibara-ki dans son rapport de 2013[38]. (Voir la figure 1-1 pour l'association entre les taux de cholestérol LDL, toutes causes confondues, et les taux de cholestérol LDL sériques observés dans une étude de cohorte beaucoup plus vaste). Au total, 16 217 participants (5 551 hommes et 10 666 femmes) âgés de 40 à 79 ans au départ en 1993 ont été suivis jusqu'en 2008. Au cours d'une période moyenne de suivi de 14,1 ans, 66 décès par cancer ou cirrhose du foie ont été enregistrés. La figure 2-15 montre les HR pour les quatre catégories de taux de cholestérol LDL qui ont été calculées pour la mortalité dans les boîtes de conserve du foie avec ajustement pour les facteurs confondus. L'exclusion de cas au cours des cinq premières années a légèrement modifié la tendance comme suit : 3,08 (1,22-7,80), 1,23 (0,49-3,04), 1,0 et 0,38 (0,17-0,86) pour les quatre catégories de cholestérol LDL indiquées à la figure 2-15, respectivement ( $p$  pour tendance  $<0,01$ ). Il est important de noter que les HR des groupes des LDL les plus faibles et les plus élevés étaient significativement différents (dans des directions opposées) de ceux du groupe de référence (cholestérol LDL 100-119 mg/dl, 2,58-3,08 mmol/l).



Un autre point important à noter de cette étude est qu'il n'y a pas eu de décès par cirrhose du foie dans l'intervalle de cholestérol LDL  $\geq 120$  mg/dl (3,09 mmol/l)[38]. Les HR pour la mort par cirrhose du foie pour les quatre catégories de cholestérol LDL présentées à la figure 2-15 étaient de 7,01 (1,59-30,89, n = 6), 3,86 (0,95-15,76, n = 6), 1,0 (n = 3) et 0 (n = 0) respectivement (p pour tendance  $< 0,01$ ), avec ajustement pour les mêmes éléments indiqués dans la figure 2-15.

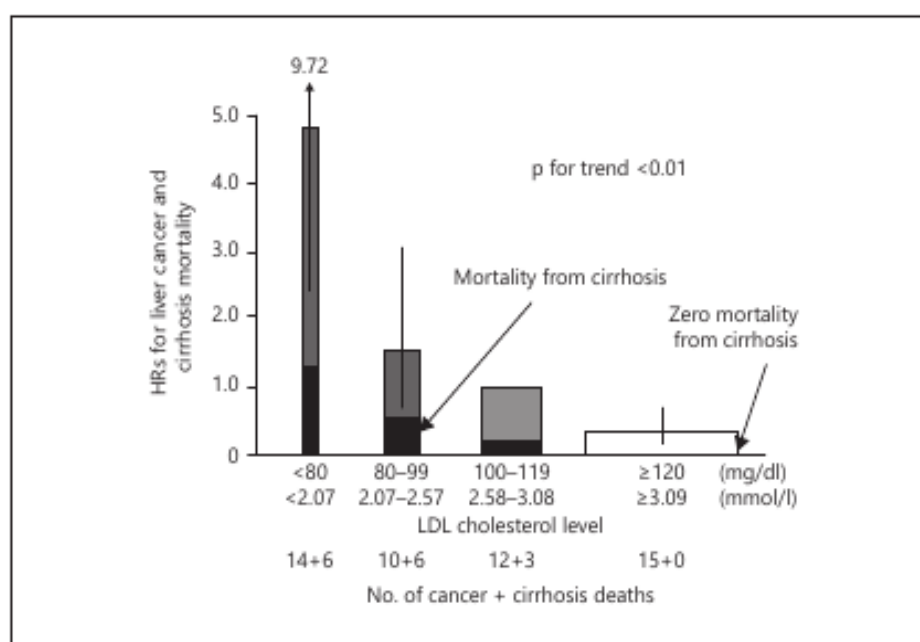
Voyons maintenant les résultats de l'étude NIPPON DATA80 en ce qui concerne les taux de cholestérol et la mortalité due aux maladies du foie[39]. Bien que nous soyons d'avis que cette étude épidémiologique comporte un certain nombre de graves lacunes sur le plan de la méthodologie et de la présentation des résultats (voir le chapitre 5 pour une discussion détaillée), ses résultats sur la mortalité due aux maladies du foie sont très semblables à ceux des autres études épidémiologiques. Au cours du suivi de 17,3 ans effectué auprès de 9 216 participants, 85 décès sont attribuables à une maladie du foie. Chez les deux sexes, les HR pour la mortalité due aux maladies hépatiques diminuaient en fonction de l'augmentation du taux de cholestérol (fig. 2-16). Ces tendances à la baisse s'expliquent en partie par la concurrence entre les particules de LDL et le HCV pour les récepteurs de LDL.

Comme le foie est le principal organe qui synthétise le cholestérol, son dysfonctionnement peut réduire la quantité de cholestérol disponible pour la reconstruction hépatocytaire. Si le cholestérol est abondant dans le sang dès le début de la maladie hépatique, des dommages secondaires au foie dus à une insuffisance en cholestérol pourraient être évités. En outre, avec plus de 2 g de cholestérol par jour, le foie ne peut plus produire de cholestérol, ce qui lui permet de se reposer de plus de 20 étapes enzymatiques nécessaires pour produire le cholestérol. Ce mécanisme peut être à l'œuvre dans tout type de maladie hépatique. Le traitement visant à augmenter le cholestérol sérique pourrait également mériter un examen sérieux, d'autant plus que les groupes les plus cholestérologènes de l'étude NIPPON DATA80[26] n'ont révélé aucune incidence de cancer du foie chez les hommes (figure 2-14) et aucun décès par cirrhose (figure 2-15) ou maladie hépatique (figure 2-16) chez aucun sexe.

Des résultats très similaires ont été rapportés en Corée par l'étude coréenne sur la prévention du cancer[40]. Les adultes coréens (n = 1 189 719) âgés de 30 à 95 ans inscrits à la Caisse nationale d'assurance maladie ont fait l'objet d'un suivi pendant 14 ans jusqu'au diagnostic de cancer ou au décès. Le cholestérol total s'est révélé inversement associé à l'incidence de tous les cancers chez les hommes et les femmes du groupe ayant le taux de cholestérol le plus élevé ( $\geq 240$  mg/dl, 6,21 mmol/l) compara-

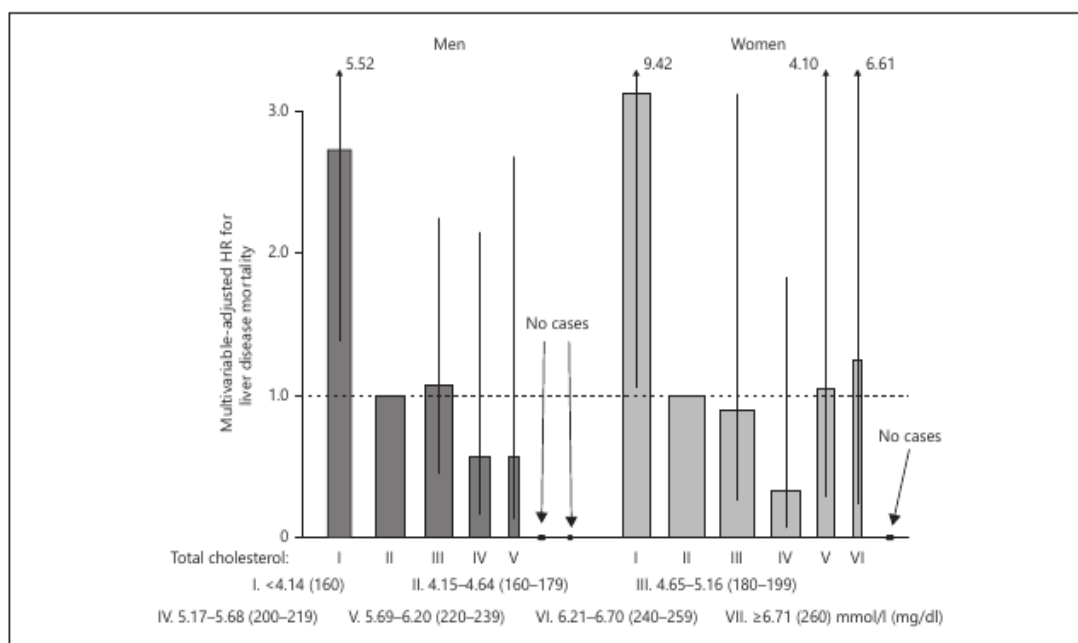
tivement au groupe ayant le taux de cholestérol le plus faible (<160 mg/dl, 4,14 mmol/l) (HR des hommes : 0,84, 0,81-0,86 p pour tendance <0,001 ; HR des femmes : 0,91, 0,87-0,95, p trend <0,001). Le HR chez les hommes est resté significativement inférieur à l'unité même après exclusion du cancer du foie (HR : 0,95, 0,91-0,98, p tendance <0,001), mais ce n'était pas le cas chez les femmes (HR : 0,98, 0,94-1,03, p tendance = 0,32). Comme on peut le voir dans la figure 2-17, des taux de cholestérol total plus élevés ont été associés à une incidence plus faible de cancer du foie chez les deux sexes. Ces associations inverses pour le cancer du foie sont maintenues même après exclusion des cas au cours des 10 premières années de suivi (HR des hommes : 0,59, 0,51-0,58, p pour tendance <0,001 ; HR des femmes : 0,44, 0,31-0,64, p pour tendance <0,001) ; une telle exclusion devait être suffisamment robuste pour exclure celles dont les taux de cholestérol au départ étaient influencés par une maladie du foie qui entraînerait un cancer du foie clinique après  $\geq 10$  ans.

Lorsque les résultats ci-dessus sur la maladie du foie et cholestérol sont vus ensemble, ils indiquent tous le fait que les niveaux élevés de cholestérol prévenir les maladies du foie.

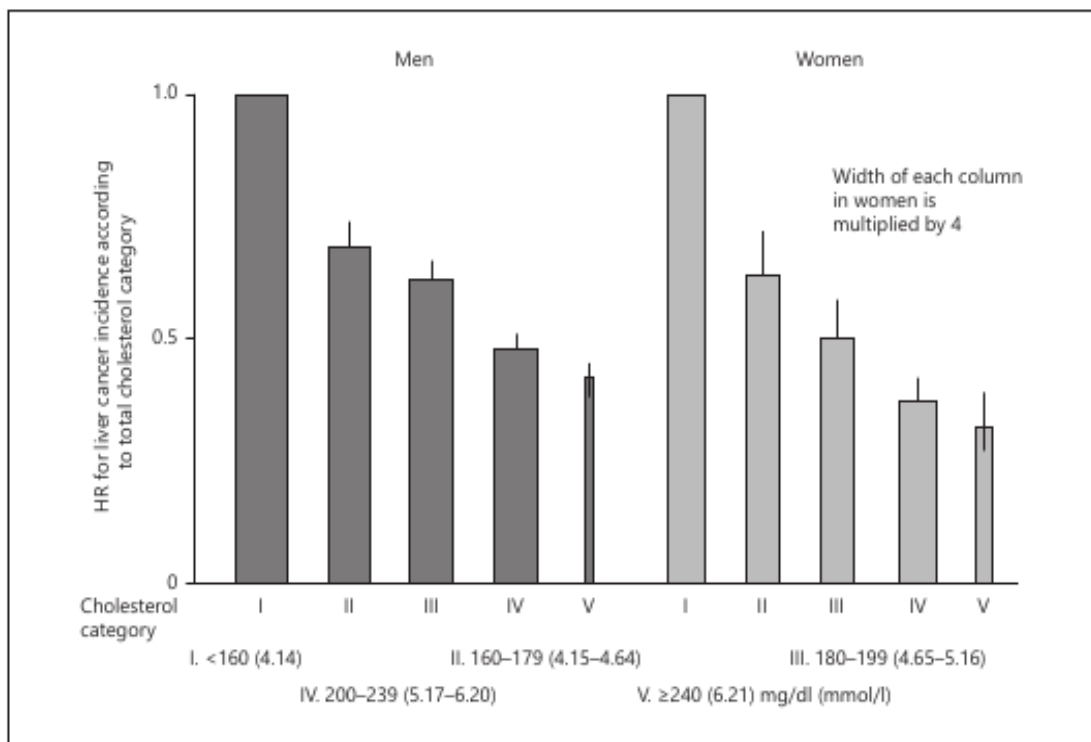


**Fig. 2-15.** Ratios de risque (HR) pour le cancer du foie et la mortalité par cirrhose en fonction du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL): Étude de santé prélectorale d'Ibaraki[38]. Au total, 16 217 participants âgés de 40 à 79 ans (hommes : 34 %) ont été suivis pendant 14,1 ans. Les RS du cancer du foie et de la mortalité par cirrhose ont été calculées à l'aide d'un modèle multivariable à risques proportionnels de Cox. Les covariables étaient l'âge, le sexe, l'alanine transaminase, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool et le tabagisme. La hauteur de

la barre noire indiquant la mortalité par cirrhose du foie est définie en fonction du rapport entre le nombre de décès par cirrhose et le nombre total de décès par cancer + cirrhose. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants. Noter que la mortalité par cirrhose du foie était de zéro dans le groupe avec LDL cholestérol  $\geq 120$  mg/dl ( $\geq 3,09$  mmol/l). Voir le texte pour plus de détails.



**Fig. 2-16.** Taux de risque ajusté sur plusieurs variables pour la mortalité par maladie du foie en fonction du taux de cholestérol total sérique: étude NIPPON DATA80[39]. Voir la légende de la Fig. 5-1 pour une explication de l'étude NIPPON DATA80. En résumé, 9 216 participants âgés de 30 ans et plus ont été suivis pendant 17,3 ans. Les taux de mortalité par maladie du foie sont décrits en fonction du sexe et du taux de cholestérol total dans le sérum. Les FC ont été ajustées en fonction de l'âge, de l'albumine sérique, de l'indice de masse corporelle, de l'hypertension, du diabète, des catégories de tabagisme et d'alcool. La largeur de chaque colonne est proportionnelle aux années-personnes du groupe. Notez que la mortalité zéro a été trouvée chez les hommes ayant un taux de cholestérol  $\geq 6,21$  mmol/l (240 mg/dl) et chez les femmes  $\geq 6,71$  mmol/l (260 mg/dl). Voir le texte pour plus de détails.



**Fig. 2-17.** Taux de risque d'incidence du cancer du foie selon le taux de cholestérol total en Corée : étude NHIC en Corée[40]. Au total, 1 189 719 adultes coréens inscrits à la Société nationale d'assurance maladie ayant subi des examens médicaux bisannuels de 1992 à 1995 ont été observés pendant 14 ans jusqu'au diagnostic du cancer ou jusqu'à leur décès. Les modèles de risques proportionnels de Cox avec l'âge atteint comme mesure temporelle sous-jacente ont été utilisés pour calculer les FC avec ajustement pour le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, l'hypertension et la glycémie à jeun. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants de ce groupe. Toutefois, en raison du nombre limité de femmes, la largeur des colonnes féminines est multipliée par 4. Les tendances en matière de ressources humaines pour les deux sexes n'ont pas perdu de leur importance, même après avoir exclu des cas au cours des 10 premières années d'observation. Voir le texte pour plus de détails.

## Références

1. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al: Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980;9:722–740.
2. Shigiya R, Kimura N, Komachi Y, Isomura K, Kojima S, Watanabe T: Ecological aspects of nutritional status as limiting factors of life expectancy of Japanese. Ecological background for CVA and MCV in Japan. in: *Physiological Adaptability and Nutritional Status of the Japanese* (K

Asahina and R Shigiya, Eds). 1975, pp 127–165. Univ of Tokyo Press, Tokyo.

3. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62– 73.
4. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, et al: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989;79:503–515.
5. Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997;28:45– 52.
6. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40:382– 388.
7. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, et al: Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587–592.
8. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, et al: A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis* 2011;217:201–206.
9. Ohno Y, Tamakoshi A: Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 2001;11:144–150.
10. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al: Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2007;194:415–420.
11. Kobayashi S: Stroke Databank 2009. Nakayama-shoten, Tokyo (in Japanese) 2009.

12. Ogushi Y, Haruki Y, Shibata T, Kobayashi S; JSSRS Group: Hyperlipidemia effects on clinical indices of stroke in Japanese patients. *Jpn J Stroke* 2010;32:242–253 (in Japanese, with English abstract).
13. Research Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias, Japan Atherosclerosis Society: Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults. I. Diagnosis criteria for hyperlipidemia in adults, treatment application guidelines, and treatment goals. *Domyokukoka* 1997;25:1–34 (in Japanese).
14. Japan Atherosclerosis Society: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, 2007. KK Kyowakikaku, Tokyo (in Japanese) 2007.
15. Ogushi Y, Kobayashi S; Japanese Standard Stroke Registry Study Group: Japanese who are in a higher LDL-C level will live longer than those who are in a lower LDL-C level. *J Lipid Nutr* 2009;18:21–32 (in Japanese, with English abstract).
16. Markaki I, Nilsson U, Kostulas K, Sjostrand C: High cholesterol levels are associated with improved long-term survival after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23: e47–e53.
17. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, et al: Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events – the JALS-ECC. *Circ J* 2010;74:1346–1356.
18. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H: Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576–587.
19. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al: Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119: 2136–2145.
20. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67–74.
21. Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Ki-yama M, Sankai T, et al: Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease

among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381–386.

22. Tsuji H: Low serum cholesterol level and increased ischemic stroke mortality. *Arch Intern Med* 2011;171:1121–1123.
23. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al: Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
24. Ogushi Y, Kurita Y: Resident cohort study to analyze relations between health check-up results and cause-specific mortality. *Mumps (M Technology Association Japan)* 2008;24:9–19 (in Japanese).
25. Health, Labour and Welfare Statistics Association. Book 1, Chapter 2 Population behavior. *Journal of Health and Welfare Statistics* 2011/2012;58:45–69.
26. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679–2686.
27. Ravnskov U, McCully KS: Review and Hypothesis: Vulnerable plaque formation from obstruction of Vasa vasorum by homocysteine-ylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39:3–16.
28. Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ, Boerman OC, Verschueren I, Stalenhoef AF, et al: Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections. *J Clin Invest* 1996;97:1366–1372.
29. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ: Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019–1023.
30. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Claxton AJ, Feingold KR: Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998;121:335–347.

31. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119– 1123.
32. Papazian L, Roch A, Charles PE, Penot-Ragon C, Perrin G, Roullet P, et al: Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1692– 1700.
33. Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al: Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:2191– 2200.
34. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al: Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res* 2003;25:371–376.
35. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Results, Part 3, the National Health and Nutrition Survey in 2003. available online at: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou-chosa2-01/pdf/05bpdf> (accessed September 17, 2014) 2003 (in Japanese).
36. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX: Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12766–12771.
37. Hama R, Hamazaki T, Okuyama H: Low cholesterol levels and disease: Lipid raft, HCV and LDL-receptor, adverse effects of statins. *The Informed Prescriber*. 2012;27:137–145 (in Japanese).
38. Saito N, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Iimura K, Watanabe H, Muto T, Ota H: Low serum LDL cholesterol levels are associated with elevated mortality from liver cancer in Japan: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Tohoku J Exp Med* 2013;229:203–211.
39. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.
40. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, et al: Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol* 2011;29:1592–1598.



### **3 Hypercholestérolémie familiale : La clé pour résoudre le mythe du cholestérol**

**Résumé :** L'hypercholestérolémie familiale (HF) est la clé de l'argument selon lequel le cholestérol est la cause des maladies coronariennes (MC). Cependant, les taux moyens de cholestérol ne diffèrent pas entre les personnes atteintes d'HF hétérozygote qui développent une coronaropathie et celles qui n'en développent pas. Lorsqu'on considère spécifiquement la HF homozygote, des taux de cholestérol similaires dans le type hétérozygote ne peuvent s'expliquer par l'effet plafond. Une anomalie du système hémostatique dans l'HF pourrait plutôt expliquer l'incidence élevée de coronaropathies. L'étude d'aphérèse sur les lipoprotéines de basse densité (LDL) la plus reconnue au Japon comporte un certain nombre de limites et les résultats doivent être interprétés avec prudence. L'association entre des taux élevés de cholestérol et la mortalité par coronaropathie chez les hommes japonais est très probablement due à la présence de personnes atteintes de HF dans les groupes à taux de cholestérol très élevé. L'association entre la mortalité par coronaropathie et le taux de cholestérol diminue avec l'âge : ce phénomène s'explique par la diminution de la proportion de sujets atteints de coronaropathie, dont certains meurent prématurément de cette maladie, à mesure que la cohorte vieillit. Compte tenu du fait historique que les personnes atteintes de HF aux Pays-Bas vivaient plus longtemps que la population générale avant 1900, date à laquelle l'infection était la principale cause de décès, les personnes atteintes de HF pourraient bien survivre à de futures pandémies majeures à agents infectieux inconnus.

#### **3.1 Est-ce que l'hypothèse est correcte que plus le taux de cholestérol est bas, mieux c'est ?**

Le principal argument en faveur de l'hypothèse du cholestérol est la HF, et nous consacrons donc tout le chapitre à l'examen de cette maladie génétique. La HF est caractérisée par des taux de cholestérol LDL très élevés en raison de défauts des récepteurs LDL. Il y a une trentaine d'années, la mortalité par coronaropathie au Japon était 11 fois plus élevée chez les sujets présentant une HF hétérozygote que dans la population générale[1]. Mais cela devrait-il en soi établir que l'hypercholestérolémie est la cause de la vulnérabilité aux coronaropathies chez les personnes atteintes de HF ?

**Tableau 3-A.** Comparaison des valeurs de cholestérol chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) entre patients avec et sans maladie coronarienne (MCV)

| Authors<br>Investigation<br>method         | Publication<br>year/<br>reference<br>number | Endpoint                                  | Measured<br>items<br>(mmol/l) | Cholesterol<br>values in FH<br>patients with<br>CHD or artery<br>disease | Cholesterol<br>values in FH<br>patients without<br>CHD or artery<br>disease (controls) | Significance | Blood sampling<br>condition<br>(follow-up period)           |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|
| Miettinen TA, et al.<br><b>Prospective</b> | 1988<br>[2]                                 | CHD death<br>started between<br>68 and 70 | Total cholesterol             | 12.0±0.6<br>n = 26                                                       | 12.1±0.3<br>n = 66                                                                     | –            | Before treatment<br>(15 years)                              |
| Hill JS, et al.<br>Cross-sectional         | 1991<br>[9]                                 | CHD Men                                   | LDL cholesterol               | <b>7.13±1.5</b><br>n = 47                                                | 6.51±1.4<br>n = 68                                                                     | +            | Before treatment                                            |
|                                            |                                             | CHD Women                                 | LDL cholesterol               | 7.25±2.0<br>n = 26                                                       | 7.01±1.6<br>n = 147                                                                    | –            |                                                             |
| Ferrières J, et al.<br>Cross-sectional     | 1995<br>[10]                                | CHD Men                                   | LDL cholesterol               | 7.29±1.28<br>n = 54                                                      | 7.11±1.26<br>n = 62                                                                    | –            | Before treatment                                            |
|                                            |                                             | CHD Women                                 | LDL cholesterol               | <b>7.85±1.71</b><br>n = 35                                               | 7.00±1.51<br>n = 112                                                                   | +            |                                                             |
| Kroon AA, et al.<br>Cross-sectional        | 1995<br>[11]                                | Peripheral artery<br>obstruction          | LDL cholesterol               | 8.73±2.08<br>n = 21                                                      | 9.19±2.09<br>n = 47                                                                    | –            | Before treatment                                            |
| Hopkins PN, et al.<br>Cross-sectional      | 2001<br>[12]                                | CHD                                       | LDL cholesterol<br>(mg/dl)    | 178±69<br>n = 68                                                         | <b>213±62</b><br>n = 194                                                               | +(reverse)   | Sampled >3 weeks after<br>stopping lipid-reducing<br>agents |
| Jansen AC, et al.<br>Cross-sectional       | 2004<br>[13]                                | CHD                                       | LDL cholesterol               | 7.45±2.18<br>n = 782                                                     | 7.37±1.84<br>n = 1618                                                                  | –            | Sampled >6 weeks after<br>stopping lipid-reducing<br>agents |

7 mmol/l = 270 mg/dl; 8 mmol/l = 309 mg/dl; 12 mmol/l = 463 mg/dl  
Significantly larger values are highlighted in bold font.  
A similar data set was also reported from Japan. The complication rates of IHD in patients with heterozygous FH in Japan were not associated with their TC levels [5] (see fig. 3-2).

Lorsque les tenants de l'hypothèse du cholestérol sont contestés par l'idée que le cholestérol n'est pas la cause de l'athérosclérose et que l'hypercholestérolémie est en fait un épiphénomène, c'est-à-dire qu'elle est induite par un autre facteur comme le stress psychologique qui augmente le risque de maladie coronarienne et de cholestérol, certains se demandent pourquoi les patients atteints de HF souffrent très souvent de coronaropathie. Ils peuvent également ajouter que l'hypercholestérolémie est simplement causée par des défauts génétiques et non par le stress psychologique, et que la seule différence entre les patients atteints de HF et la population générale est le taux de cholestérol. Nous croyons que nous devons réexaminer la question de savoir si le cholestérol est réellement le principal facteur causal. Si le cholestérol est à blâmer, alors les patients atteints d'HF et de MCV devraient avoir des taux de cholestérol plus élevés que ceux atteints d'HF et sans MCV pour le moment, ce qui confirmerait l'opinion largement répandue selon laquelle plus les niveaux de cholestérol sont bas, mieux c'est. Examinons donc si les données actuellement disponibles prennent en charge ou non cette fonction.

Le tableau 3-A résume les résultats de six études sur les différences de taux de cholestérol chez les patients atteints d'HF hétérozygote entre les personnes atteintes de coronaropathie et celles qui ne le sont pas. Dans l'ensemble, il n'y a pas de différences

marquées entre les groupes. L'aspect le plus important à noter est que c'est aussi le constat de l'étude prospective de Miettinen et al[2]. Ainsi, l'affirmation selon laquelle plus le taux de cholestérol est bas, meilleur est le poids ne tient pas. De plus, l'hypothèse du cholestérol elle-même ne semble pas convenir non plus. Regardons cela sous un autre aspect de la discussion : qu'il pourrait y avoir un effet de plafond en ce qui concerne les taux de cholestérol (c.-à-d. qu'au-delà de certains taux de cholestérol, les « *effets délétères* » du cholestérol cessent de croître). Cependant, cette idée de l'effet de plafond peut être facilement corrigée si l'on considère le type homozygote de la HF. Les patients atteints de HF homozygote ont des taux de cholestérol et de mortalité coronarienne beaucoup plus élevés que ceux atteints de HF hétérozygote, ce qui indique qu'il n'y a aucun effet plafond.

Il semble donc difficile d'attribuer les maladies coronariennes à un taux de cholestérol élevé, même dans l'HF, symbole de l'hypercholestérolémie. Mais si un taux de cholestérol élevé n'est pas à l'origine de l'apparition des maladies coronariennes dans l'HF, qu'est-ce que c'est ? Les mécanismes suivants ont été proposés.

- 1) Certains facteurs hémostatiques, y compris le fibrinogène, peuvent augmenter chez les patients atteints de HF[3].
- 2) En raison de la disponibilité réduite des récepteurs LDL chez les patients atteints de HF, les cellules endothéliales des artères, par exemple, n'obtiennent pas suffisamment de nutriments contenus dans les particules LDL via ces récepteurs. Les particules de LDL sont les principaux véhicules qui transportent le cholestérol et les phospholipides (les deux étant les éléments constitutifs les plus importants des membranes cellulaires) aux cellules. Les particules LDL transportent également les triglycérides (TG), qui servent principalement de source d'énergie, de vitamines liposolubles, d'antioxydants et d'acides gras essentiels polyinsaturés. La malnutrition artérielle peut entraîner des défauts marqués dans l'entretien artériel.
- 3) Une carence artérielle en cholestérol peut réguler à la hausse l'HMG-CoA réductase, l'enzyme qui limite le taux de synthèse du cholestérol. Cette régulation à la hausse augmente les teneurs cellulaires des intermédiaires prényliques (produits intermédiaires du cholestérol) nécessaires à l'ancrage du rho et du ras aux membranes cellulaires et peuvent activer l'inflammation et la prolifération.

### **3.2 L'aphérèse des lipoprotéines de faible densité s'est-elle révélée efficace au Japon ?**

Mabuchi et ses collaborateurs[4] ont mené le plus grand essai de contrôle de l'aphérèse LDL chez des patients atteints de HF hétérozygote au Japon. Tous les participants présentaient une sténose coronarienne cliniquement significative. Ils ont traité 43 hétérozygotes HF par aphérèse LDL associée à des médicaments hypocholestérolémiants et 87 patients hétérozygotes par une pharmacothérapie intensive. Les taux de cholestérol sérique total avant le traitement étaient significativement plus élevés dans le groupe d'aphérèse LDL ( $9,28 \pm 1,71$  mmol/l,  $359 \pm 66$  mg/dl) que dans le groupe sous traitement médicamenteux ( $7,94 \pm 1,24$ ,  $307 \pm 48$ ). Cette différence de taux de cholestérol total entre les deux groupes est peu susceptible d'affecter les cas incidents de coronaropathie, car les niveaux de cholestérol sont similaires entre les hétérozygotes HF atteints de coronaropathie et ceux qui n'en souffrent pas dans les études épidémiologiques (voir tableau 3-A). Comme Mabuchi et coll. l'ont déclaré, les patients n'ont pas été randomisés. En fait, les taux de tabagisme étaient plus élevés dans le groupe sous contrôle médicamenteux (26 %) que dans le groupe sous aphérèse (9 %). Les critères d'évaluation étaient la mortalité totale, les événements coronariens majeurs (déficits coronariens, infarctus aigu du myocarde non fatal et interventions de revascularisation coronarienne - soit par pontage coronarien ou par angioplastie coronarienne transluminale percutanée). Ces deux procédures sont décidées par le médecin. Les médecins participants auraient pu être biaisés en faveur de ces interventions s'ils avaient trouvé des patients présentant des taux de cholestérol très élevés dans le groupe témoin comparativement à ceux du groupe aphérèse. Six ans après le traitement, le taux d'événements coronariens totaux était significativement plus faible dans le groupe recevant le LDL par aphérèse que dans le groupe recevant le médicament (10 % vs 36 %, respectivement). (Ces chiffres n'ont pas changé de façon marquée, même après avoir exclu les fumeurs.) Toutefois, en plus des biais possibles décrits ci-dessus, les patients du groupe d'aphérèse LDL ont dû être beaucoup plus libres en termes de temps ; au moins, ils ont pu consacrer quelques heures aux séances d'aphérèse au cours des deux semaines suivantes. Cette circonstance en soi fournit un environnement sain pour la prévention des coronaropathies. De plus, leur attitude à l'égard du traitement devait être très positive ; ils avaient même des dérivations artério-veineuses construites dans leurs bras. Deux décès ont été enregistrés au cours du procès : 1 des 80 patients témoins et 1 des 41 patients en aphérèse. Dans l'ensemble, il n'est pas possible de prouver l'efficacité de l'aphérèse LDL à partir des résultats de cet essai - ni

des autres très petits essais japonais sur l'aphérèse LDL, qui comportaient tous des limites méthodologiques fondamentales.

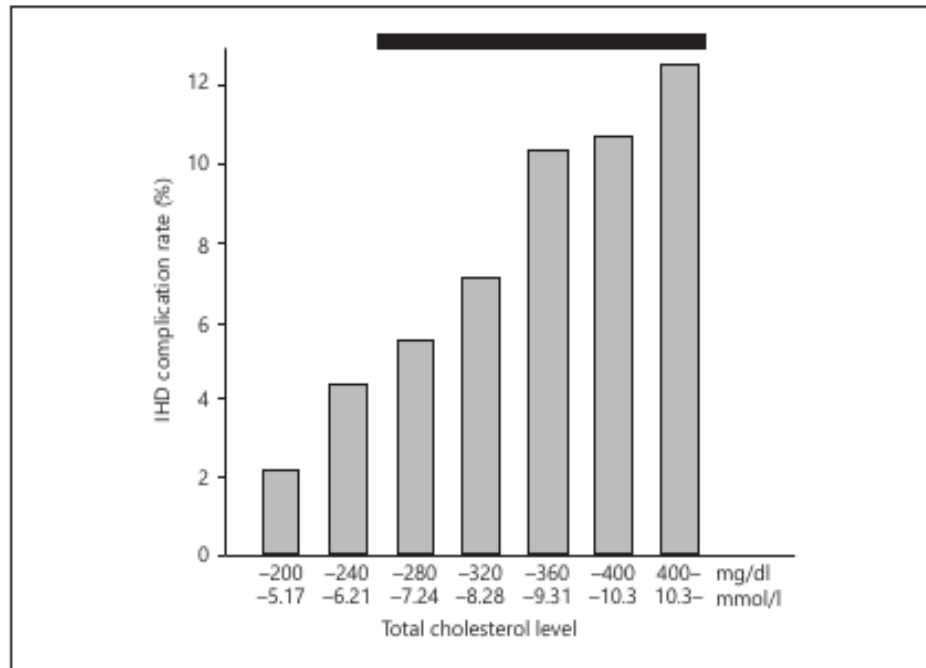
### **3.3 La proportion de sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale dans les cohortes est la question clé**

L'une des études les plus complètes et les plus anciennes sur l'hyperlipidémie au Japon est rapportée par le Groupe de recherche sur l'hyperlipidémie primaire, soutenu par le Ministère japonais de la santé et du bien-être[5]. Des sujets présentant un taux élevé de cholestérol total ( $>5,69$  mmol/l,  $>220$  mg/dl) ou un taux élevé de TG ( $>1,69$  mmol/l,  $>150$  mg/dl) ( $n = 10\,313$ ) ont été recrutés dans les hôpitaux des membres du groupe de recherche et leurs taux de complications pour cardiopathie ischémique (IHD) ont été examinés de façon transversale. Parmi ces sujets, 388 (3,8 %) étaient des patients atteints de HF. Comme le montre la figure 3-1, les taux de cholestérol total étaient fortement associés positivement à l'IHD. Les taux de complications du IHD étaient plus élevés chez les patients atteints d'HF (22,2 % chez les hommes et 14,7 % chez les femmes) que chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type II non-HF (6,4 % chez les hommes et 9,1 % chez les femmes). De plus, les taux étaient nettement plus élevés en HF qu'en dehors de l'HF, même lorsque le cholestérol total a fait l'objet d'un ajustement, ce qui signifie que quelque chose d'autre que l'hypercholestérolémie fait augmenter les taux de IHD chez les patients atteints d'HF. De plus, les taux pour les patients atteints d'HF uniquement n'étaient pas associés à des taux de cholestérol total (fig. 3-2, à gauche).

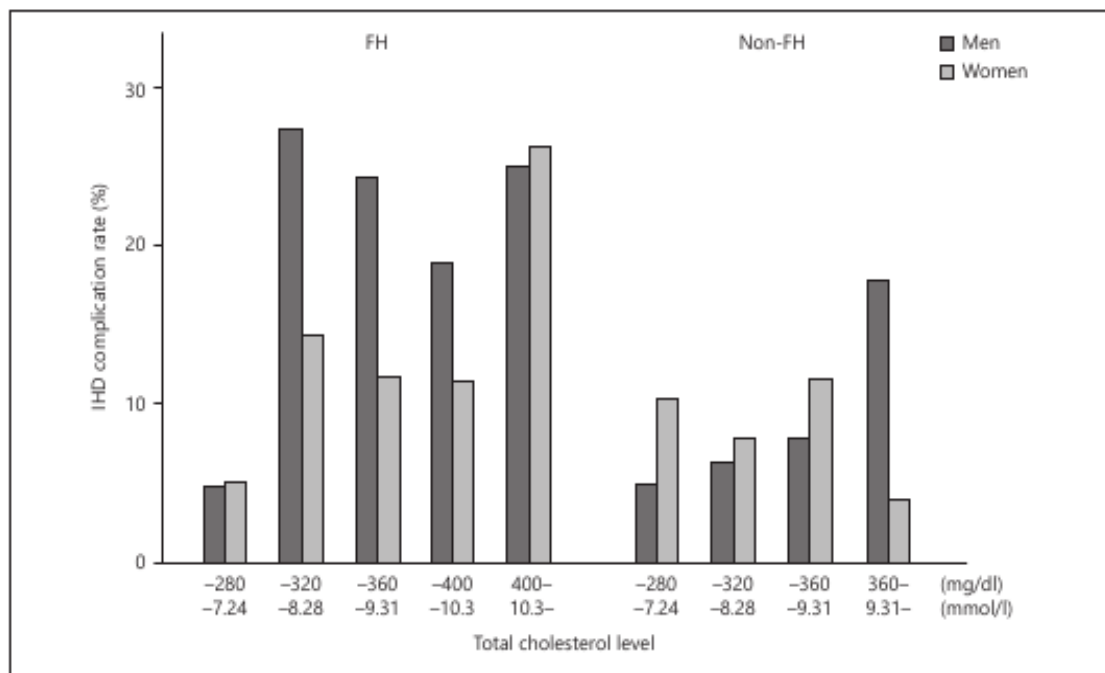
Quelques points importants peuvent être tirés de ces résultats. Premièrement, il est peu probable que l'hypercholestérolémie soit la cause principale du IHD. La constatation que les taux de cholestérol n'étaient pas corrélés à l'incidence de l'IHD ne peut être expliquée par l'effet de plafond, comme nous l'avons mentionné dans la section précédente. Deuxièmement, la proportion de cas de HF inclus dans cette étude était 19 fois plus élevée que dans la population générale japonaise (0,2 %), et la proportion de HF dans le sous-groupe ayant un taux de cholestérol total  $> 6,72$  mmol/l (260 mg/dl) était de 27 %, soit  $> 130$  fois plus que dans la population générale du Japon. En augmentant la part de cas de HF, on peut obtenir une belle silhouette comme celle de la fig. 3-1. Les associations positives observées entre les valeurs de cholestérol et les événements coronariens reflètent simplement la proportion de HF dans la cohorte à l'étude, ce qui en fait la question clé dans l'interprétation des résultats de la recherche.

Le côté droit de la figure 3-2 montre les taux de complication du IHD en fonction du taux de cholestérol total chez les patients atteints d'hyperlipidémie non-HF. Il est

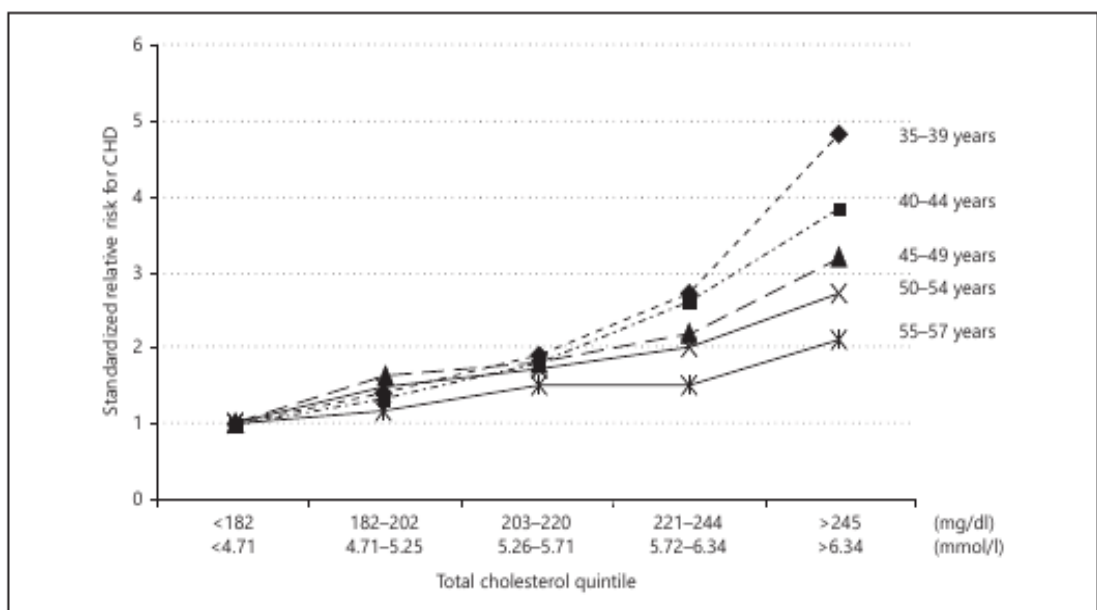
probable qu'aucun calcul statistique n'a été effectué et qu'aucune conclusion définitive n'a été tirée de ces résultats. Néanmoins, on peut dire qu'à tout le moins, le cholestérol n'était pas impliqué dans le IHD chez les femmes atteintes d'hyperlipidémie non-HF.



**Fig. 3-1.** Relation entre le taux de cholestérol total et le taux de complications de la cardiopathie ischémique : Groupe de recherche sur l'hyperlipidémie primaire[5]. Pour 10 313 participants présentant une hyperlipidémie, le taux de complications de l'IHD a été calculé en fonction du taux de cholestérol total dans cette étude transversale. Il y avait 1 440 sujets avec un cholestérol total > 6,7 mmol/l (> 260 mg/dl), indiqué par la barre noire. Parmi eux, 388 (27 %) étaient des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF). Cette proportion de HF est plus de 130 fois supérieure à celle de la population japonaise en général. La figure montre qu'il est fort probable que la proportion de cas de HF augmente avec les valeurs de cholestérol total. Le nombre de matières allouées à chaque colonne n'est pas disponible.



**Fig. 3-2.** Relation entre le taux de cholestérol total et le taux de complications de la cardiopathie is-  
 chémique chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) et ceux présentant une  
 hyperlipidémie autre que le type HF : groupe de recherche sur l'hyperlipidémie primaire[5]. Voir la  
 légende de la Fig. 3-1 pour plus de détails. (À gauche) Le taux de complications de l'IHD a été calculé  
 pour 388 patients atteints d'HF en fonction de leur taux de cholestérol total. (À droite) Un calcul simi-  
 laire a été effectué pour les participants présentant une hyperlipidémie autre que HF. Il est fort pro-  
 bable que les taux élevés de cholestérol chez les patients atteints d'HF ne soient pas la principale  
 cause de l'IHD. Le nombre de sujets alloués à chaque colonne n'est pas disponible.



**Fig. 3-3.** Risque relatif par âge pour la mortalité par coronaropathie par quintile de cholestérol to-  
 tal: étude MRFIT[6]. La cohorte initiale de 325 384 hommes de race blanche âgés de 35 à 57 ans par-

*participant à l'étude MRFIT a été suivie pendant 6 ans. Le risque relatif normalisé a été calculé à l'aide de la figure 2 présentée dans le rapport de l'étude MRFIT[6] avec le groupe dont le cholestérol total était inférieur à 182 mg/dl (4,71 mmol/l) comme groupe de référence (Cholesterol Guidelines for Longevity, 2010[17]). MCV = maladie coronarienne.*

### **3.4 Effets de l'âge sur la relation entre la mortalité due aux maladies coronariennes et le taux de cholestérol**

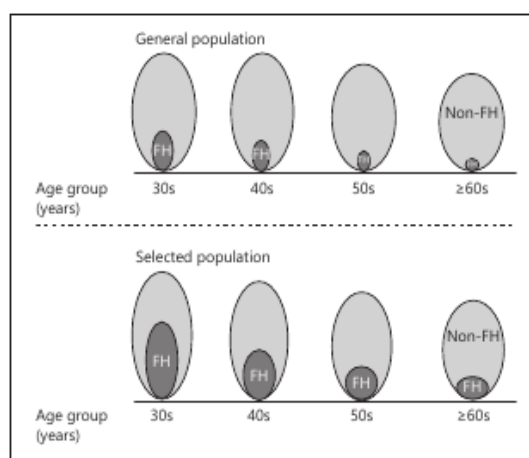
L'essai d'intervention à facteurs de risque multiples (MRFIT) était un essai contrôlé randomisé à grande échelle avec des participants à risque élevé de coronaropathie. Le dépistage initial de 325 384 hommes de race blanche âgés de 35 à 57 ans a permis d'éliminer l'examen détaillé (p. ex. selon l'âge) de la relation entre les facteurs de risque et les taux de mortalité coronarienne. La force de l'association de chacun des facteurs de risque avec les maladies coronariennes et les taux de mortalité toutes causes confondues diminue avec l'âge, bien que le nombre de décès excédentaires associés aux facteurs de risque augmente en raison des taux de mortalité plus élevés chez les hommes âgés[6]. La Fig. 3-3 illustre l'effet de l'agglutination sur le risque relatif de coronaropathie.

Le nombre de patients atteints d'HF diminue plus rapidement avec l'âge que celui de la population générale sans HF, en raison des taux de survie plus courts pour l'HF en général. La figure 3-4 illustre schématiquement la relation entre la proportion de patients atteints d'HF dans une cohorte et l'âge. Il n'y a qu'une proportion négligeable de patients atteints de HF dans les groupes les plus âgés. C'est la raison pour laquelle le cholestérol en vient à perdre son sens en tant que facteur de risque de coronaropathie chez les personnes âgées. Des exemples de ces cas, y compris les résultats de la fig. 3-3, sont résumés dans le tableau 3-B. Le fait que les effets du cholestérol sur la mortalité par maladies coronariennes diminuent avec l'âge suggère fortement que l'hypercholestérolémie n'est pas un facteur causal des maladies coronariennes et qu'une mortalité élevée dans les groupes à cholestérol total élevé ne reflète que leur proportion élevée de cas de HF. Cette interprétation est connue sous le nom de théorie d'Okuyama[7]. Sans cette théorie, il serait très difficile d'expliquer pourquoi les associations positives entre les taux de cholestérol et la mortalité par coronaropathie n'ont été observées que rarement dans les populations âgées du monde entier (tableau 3-B).

Récemment, l'un des auteurs (Y.O.) a constaté que les cohortes plus âgées présentaient des écarts plus faibles entre les taux de cholestérol moyens et médians que les cohortes plus jeunes, ce qui indique que la proportion de patients atteints d'HF dans



une cohorte diminue avec le vieillissement (données non publiées ; voir chapitre 5, section 1 pour une description partielle de ces données).

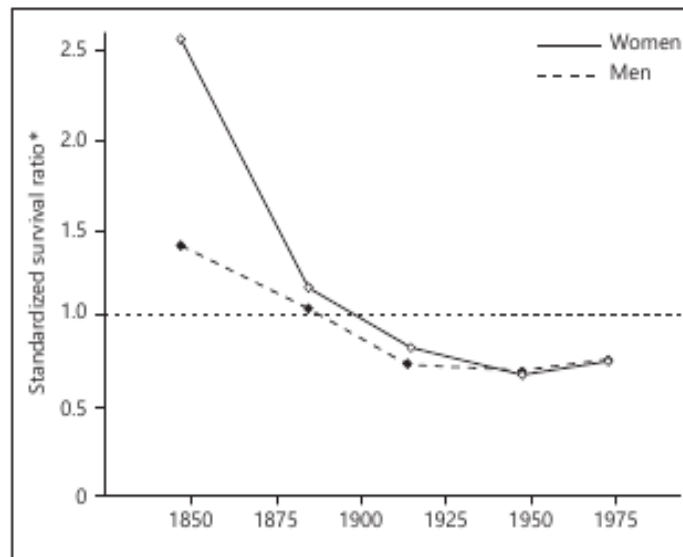


**Fig. 3-4.** Illustration schématique des proportions relatives de l'hypercholestérolémie familiale (FH) par rapport aux populations totales et sélectionnées en fonction de l'âge[17]. Comme il existe encore de nombreux patients survivants atteints d'HF ou d'autres maladies génétiques similaires chez les jeunes générations, l'association apparente entre le cholestérol et la mortalité peut être facilement observée, en particulier dans les populations sélectionnées. Le meilleur exemple de populations sélectionnées est illustré à la fig. 3-1 (rapport de Tarui et al.). L'étude MRFIT (fig. 3-3) et l'étude NIPPON DATA80[18] (voir chapitre 5) sont d'autres exemples. Cette illustration est tirée de la figure 8 des Lignes directrices du cholestérol sur la longévité, 2010[17], avec de légères modifications.

**Tableau 3-B.** Risques relatifs de coronaropathie (MCV) entre des taux de cholestérol total élevés et faibles rapportés par des études de suivi à grande échelle

| Table 1. Rapports par études de suivi à grande échelle |                                   |                            |                    |       |                                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------|
| Study name                                             | Study                             |                            |                    |       |                                   |
|                                                        | MRFIT                             | Framingham                 | Vorarlberg         |       | Oxford PSC                        |
| Participant age (years)                                | 35–57                             | 31–65                      | 20–95              |       | 40–89                             |
| Person x Year                                          | 8 million                         | 0.13 million               | 2.2 million        |       | 11.6 million                      |
| Subjects                                               | Selected population               | General population         | General population |       | General population?               |
| Author                                                 | Kannel, et al.                    | Anderson, et al.           | Ulmer, et al.      |       | Prospective Studies               |
| Publication year                                       | 1986                              | 1987                       | 2004               |       | Collaboration, 2007               |
| Reference                                              | [6]                               | [14]                       | [15]               |       | [16]                              |
| Age group                                              |                                   |                            | Men                | Women |                                   |
| 30s                                                    | 4.9                               | 1.6                        | 1.3                | 10.2* |                                   |
| 40s                                                    | 3.9                               | 1.5                        |                    |       | 14.7**                            |
|                                                        | 3.1                               |                            |                    |       |                                   |
| 50s                                                    | 2.8                               | 1.1                        | 1.2                | 1.07  | 6.26                              |
|                                                        | 2.1                               |                            |                    |       |                                   |
| 60s                                                    |                                   | 1.2                        | 1.1                | 0.70  | 3.28                              |
| 70s                                                    |                                   |                            |                    |       | 2.37                              |
| 80s                                                    |                                   |                            |                    |       | 2.19                              |
| Age groups used                                        | 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–57 | 31–39, 40–47, 48–55, 56–65 | <49, 50–64, >65    |       | 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–89 |

Relative risks for CHD mortality were calculated between the highest and lowest cholesterol groups within each study. The grouping methods were different from study to study, so a horizontal comparison of similar age groups between studies is not meaningful. Instead, compare the risk values vertically. \* This very high value was possible because there were only 2 cardiovascular (not CHD) deaths in the lowest cholesterol level (calculated using the reference [15]). \*\* To the best of our knowledge, no published data are available for this extraordinarily high value.



**Fig. 3-5.** Ratio de survie des personnes ayant le pedigree de l'hypercholestérolémie familiale (HF) selon le sexe et l'époque, aux Pays-Bas[8]. La mortalité de 250 personnes présentant une probabilité de 0,5 V408M, une mutation de HF, a été comparée à la mortalité de la population néerlandaise générale normalisée pour l'âge, le sexe et la période civile. \* Ratio de survie standard = 1 / ratio de mortalité standard. (Refait avec la permission de l'éditeur, avec des modifications.)

### 3.5 L'hypercholestérolémie familiale contribuera-t-elle à la survie des futures pandémies ?

Jusqu'à il y a plus d'un siècle, le taux de survie des Néerlandais atteints de HF semble avoir été plus favorable que celui de la population générale[8]. Lorsque l'on compare le taux de survie de la population générale au cours du 19e siècle et au début du 20e siècle à celui de tous les individus ayant le pedigree HF âgés de plus de 20 ans avec une probabilité de 0,5 de porter le V408M, une mutation pour la HF, la survie de ce dernier groupe n'était pas inférieure, mais elle l'était, après 1915 (fig. 3-5). L'une des principales raisons en est probablement les effets protecteurs des taux très élevés de LDL contre de nombreux types d'infection, puisque l'infection était la principale cause de décès avant 1900.

Avec les modes de vie de plus en plus mondialisés d'aujourd'hui, qui soulèvent la possibilité d'un plus grand nombre de pandémies mondiales, les personnes atteintes de HF pourraient avoir de meilleures chances de survie en raison de leur taux de LDL très élevé. Leurs niveaux élevés de cholestérol peuvent conférer un avantage qui favorise la longévité de l'espèce humaine.

## References

1. Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Takegoshi T, Wakasugi T, et al: Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1986;61:1–6.
2. Miettinen TA, Gylling H: Mortality and cholesterol metabolism in familial hypercholesterolemia. Long-term follow-up of 96 patients. *Arteriosclerosis* 1988;8:163–167.
3. Sugrue DD, Trayner I, Thompson GR, Vere VJ, Dimeson J, Stirling Y, et al: Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1985;53:265–268.
4. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-HF-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998;82:1489–1495.
5. Tarui S, Research Group for Primary Hyperlipidemia as a Ministry of Health and Welfare Japan-specified disease. Research report of the fiscal year 1986. 1987 (in Japanese).
6. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, et al: Over-all and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112: 825–836.
7. Okuyama H, Ichikawa Y, Sun Y, Hamazaki T, Lands WE: Association of high total cholesterol with coronary heart disease mortality differs among subject populations—familial hypercholesterolemia as a key concept. *World Rev Nutr Diet* 2007;96:19–36.
- 8. ~~Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ: Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019–1023.~~
9. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH: Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11:290–297.
10. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995;92:290–295.

11. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalen-hoef AF: The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995;238:451–459.
12. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC: Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;87:547–553.
13. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al: The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256:482–490.
14. Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257: 2176–2180.
15. Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concini H: Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:41–53.
16. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–1839.
17. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, Guide-lines-setting members. (Japan Society for Lipid Nutrition ed). Cholesterol guidelines for longevity, 2010. Chunichi Shuppansha, Nagoya-city 2010 (in Japanese).
18. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

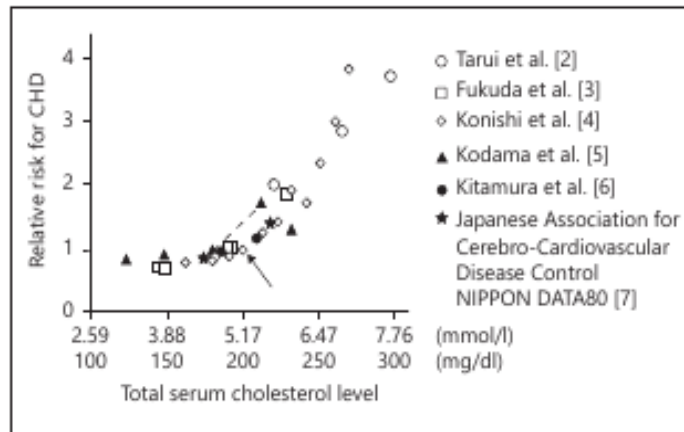
## **4 Lignes directrices de la Société japonaise de l'athérosclérose (JAS)**

**Résumé :** La Japan Atherosclerosis Society (JAS) a publié plusieurs fois depuis 1997 des lignes directrices sur les lipides sériques. Dans ce chapitre, nous discutons de certaines de nos préoccupations au sujet des lignes directrices et des conséquences de leur application au diagnostic et au traitement de l'hyperlipidémie. Le chiffre le plus important de la toute première édition publiée en 1997 a été créé pour refléter les résultats - en tout ou en partie - de six études épidémiologiques, dont la plupart présentaient des lacunes méthodologiques notables. La figure présente une relation clairement positive entre les maladies coronariennes et les taux de cholestérol ; cependant, nous estimons qu'elle ne reflète pas exactement les données disponibles. De plus, l'objectif de traitement recommandé par les lignes directrices de la JAS a commencé par les taux de cholestérol total, puis a été remplacé par des taux de cholestérol faibles en lipoprotéines de densité (LDL), apparemment sans fondement scientifique, mais aucune édition des lignes directrices ne précise pourquoi les taux de LDL constituent une meilleure cible que les taux de cholestérol total. L'édition 2013 du Guide de traitement de la dyslipidémie de la JAS est la première publication de la société à contenir des déclarations sur les conflits d'intérêts (CI).

### **4.1 Lignes directrices antérieures de la Société japonaise de l'athérosclérose**

La première édition des lignes directrices du PAC pour le diagnostic et le traitement de l'hyperlipidémie a été publiée en 1997 (JASG1997)[1]. Le Comité de recherche a présenté les grandes lignes de son plan d'action vise à produire les lignes directrices de la page 2 : il s'agissait de compiler des lignes directrices fondées sur des données probantes, plutôt que sur l'expérience, selon la pensée de l'époque, et aussi de déterminer les valeurs standard (lipidiques) à partir de données publiées (japonaises) et d'utiliser des techniques méta-analytiques pour appliquer les données recueillies aussi largement et le plus harmonieusement possible.

La première figure, et probablement la plus importante, qui apparaît dans JASG1997 est plutôt compliquée et très difficile à digérer en détail. Nous l'avons donc redessiné ici en fig. 4-1 pour en illustrer plus clairement le contenu.



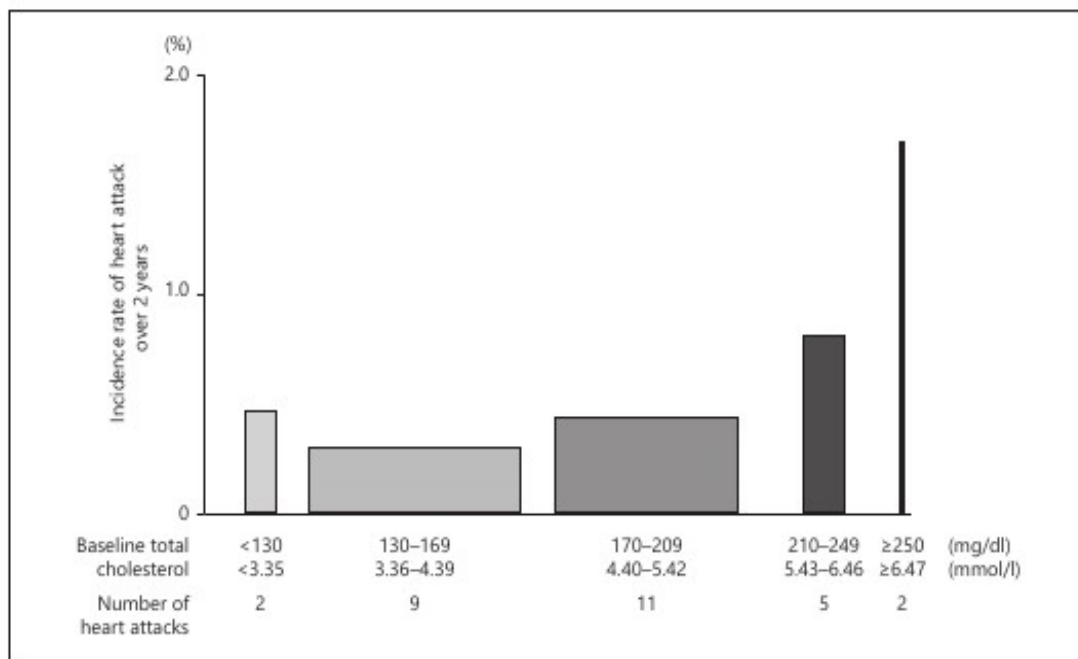
**Fig. 4-1.** Relation entre le taux sérique de cholestérol total et le risque relatif de maladie coronarienne au Japon : JASG1997[1]. Cette figure est celle que nous avons redessinée à partir de la figure 1 extrêmement complexe de JASG1997. Nous n'avons pas changé les rapports relatifs entre les valeurs décrites, de sorte que le symbole désignant chaque étude et la relation relative entre les études soient plus faciles à comprendre que dans la figure d'origine. Le comité d'enquête JASG 1997 a attribué une unité (risque relatif de 1 pour la coronaropathie) à un taux de cholestérol sérique de 200 mg/dl (5,17 mmol/l) pour chaque étude. Ceci était correct à 100 % dans l'étude représentée par les diamants ouverts[4], comme le montre la flèche. Cependant, les cinq autres études n'ont pas suivi cette règle et les risques relatifs d'incidence des cardiopathies coronariennes dans ces cinq études sont nettement supérieurs à l'unité; par exemple, les triangles fermés indiquant les résultats de Kodama et al.[5]. Nous avons ajouté une ligne brisée entre les deux triangles près du taux de cholestérol de 200 mg/dl (5,17 mmol/l), ce qui est nettement supérieur au losange ouvert indiqué par la flèche pour l'étude à unité. De nombreuses valeurs sont également gonflées. Pour plus de clarté, l'étoile noire de gauche a été légèrement déplacée vers la gauche. Lorsque nous excluons les symboles ouverts (c.-à-d. Les cercles ouverts, les carrés, les diamants) qui ne sont scientifiquement pas valables d'une manière ou d'une autre, la figure dans son ensemble n'a aucun sens. Voir le texte pour plus de détails.

Selon JASG1997[1] (pp.4-5), seuls quelques ensembles de données épidémiologiques du Japon étaient disponibles pour déterminer les plages appropriées des lipides sériques. « La figure 1[fig. 4-1] montre les risques relatifs de coronaropathie (MCV) en fonction des taux sériques de cholestérol au Japon, en attribuant un risque relatif d'unité à l'incidence ou aux taux de complication de la maladie coronarienne au taux sérique de cholestérol total de 200 mg/dl (5,18 mmol/l) », précise la ligne directrice. La figure a été créée à l'aide de six ensembles de données[2-7], et les données ont été combinées dans leur ensemble sans aucune technique de méta-analyse (voir le tableau 4-A pour un résumé des études à partir desquelles les données ont servi à créer la figure 4-1).

En y regardant de plus près, cependant, la règle de l'unité pour le taux de cholestérol total sérique de 200 mg/dl n'a été appliquée que par une seule des études[4]. Dans les cinq autres études, certaines valeurs supérieures à l'unité ont été attribuées à 200 mg/dl (ou à des intervalles incluant cette valeur, par exemple, 180-220). De cette façon, les valeurs de risque relatif ont été gonflées et le taux de cholestérol semblait pire qu'il ne l'était réellement. Habituellement, ce genre de manipulation de données est facile à repérer, mais la figure 1 est beaucoup trop compliquée à détecter sans l'examen très détaillé et long que nous avons entrepris.

Regardons maintenant chacune des six études qui ont servi à créer la figure 1 dans JASG1997 et notre nouvelle figure 4-1 ici. La première est l'étude de Tarui et du Research Group for Primary Hyperlipidemia[2], que nous avons présentée au chapitre 3 (fig. 3-1). Le principal problème que nous voyons dans cette étude est la proportion de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF) : 27 % de tous les participants ayant des taux de cholestérol total > 260 mg/dl (6,73 mmol/l) étaient des patients atteints d'HF. C'est environ 130 fois plus que dans la population japonaise en général, et ces données ne devraient donc pas être incluses dans la figure. Une telle inclusion est trompeuse. Le rapport initial de Tarui et al. montre les taux de complication de la cardiopathie ischémique (IHD) sur l'ensemble des taux de cholestérol total en sept points (voir figure 3-1 au chapitre 3). Comme JASG1997 a supprimé les trois colonnes les plus hautes de la figure originale de Tarui et al. (cf. fig. 3-1), seuls quatre points (cercles ouverts) restent dans la figure de JASG1997 (fig. 4-1).

La deuxième étude, de Fukuda et al[3], est limitée par le très petit nombre de sujets qui ont eu une crise cardiaque. L'étude a suivi 11 800 participants (peut-être tous les hommes, âge non connu comme non décrit) pendant 10 ans après la mesure de référence en 1962-1964, et des données sur l'incidence d'AVC et de crise cardiaque (type non décrit) ont été recueillies tous les deux ans. Au cours des 10 dernières années, seulement 29 participants ont eu une crise cardiaque. La relation entre le taux de cholestérol total et l'incidence des crises cardiaques est illustrée à la figure 4-2. Le nombre estimatif de crises cardiaques est indiqué au bas de la figure. Les données d'incidence pour les catégories de cholestérol les plus élevées et les plus basses de la figure 4-2 (<130 et  $\geq$ 250 mg/dl) ne sont pas représentées dans la figure 4-1, de sorte que la courbe J représentée dans la figure 4-2 peut être transformée en une courbe simple pour correspondre à la tendance générale dans la figure 4-1. Le nombre de crises cardiaques dans les trois fourchettes de cholestérol utilisées dans la figure 4-1 (trois colonnes du milieu de la figure 4-2) n'est que d'environ 10.



**Fig. 4-2.** Relation entre le taux de cholestérol total et l'incidence de crise cardiaque[3]. Au cours du suivi de 11 800 participants répartis tous les deux ans sur une période totale de 10 ans, 29 ont eu une crise cardiaque. Cette figure a été redessinée à partir de la figure 2 dans le document d'origine (à l'origine logarithmique)[3]. Il est fort probable que JASG 1997 ait adopté le groupe de tout âge comprenant à la fois la normotension et l'hypertension, bien que cette information ne soit pas donnée dans les directives JAS de 1997 (JASG 1997). Nous avons calculé le nombre réel de crises cardiaques (indiqué au bas de la figure) en fonction du taux de cholestérol en utilisant le pourcentage indiqué dans la figure et le nombre de participants. JASG1997 a utilisé les valeurs des trois colonnes du milieu uniquement lors de la création de la figure 1 dans JASG1997 (notre figure 4-1). La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe.

Dans la troisième étude, Konishi et al[4] ont recruté 8 294 hommes âgés de 35 à 54 ans sans antécédents d'AVC ou de IHD parmi des employés de bureau qui ont subi des examens de santé dans la préfecture d'Osaka entre 1975 et 1986. Pendant la période moyenne de suivi de 6 ans depuis le début de l'étude, ils ont trouvé 50 cas de IHD : 26 d'infarctus aigu du myocarde (IM) et 24 d'angor de l'effort. Ils ont également recruté plus de 4 000 participants dans les villages agricoles de la préfecture d'Akita, mais n'ont pas inclus les données de cet échantillon parce que le nombre de cas de IHD à Akita était très faible ( $n = 7$ ) et ont été rapportés dans un document distinct sur cette cohorte[8]. Selon cet autre article, il n'y avait aucune association entre le cholestérol et le IHD et aucun des 7 participants atteints d'IM ou d'angine de poitrine n'avait des valeurs de cholestérol total  $\geq 220$  mg/dl (5,70 mmol/l)[8].



**Tableau 4-A.** *Résumé des problèmes méthodologiques liés aux études de référence pour lesquelles des données ont été utilisées pour créer les fig. 4-1 et les données sur les traitements figurant dans les directives JAS de 1997 pour le diagnostic et le traitement de l'hyperlipidémie.*

| First author (year)      |             | Problems                           |                                     |                                         |                 |                  |                              |                                    |
|--------------------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Symbols used in fig. 4-1 |             | exclusion of some data by JASG1997 | unity set at 200 mg/dl, 5.17 mmol/l | <10 cases in certain cholesterol ranges | men's data only | follow-up, years | type of participants         | heart disease studied by the study |
| Fukuda, et al.<br>□      | 1985<br>[3] | Y                                  | N                                   | Y                                       | ND              | 2                | ND                           | Specified only as 'heart attack'   |
| Tarui, et al.            | 1987        | Y                                  | N                                   | ND                                      | N               | Cross-sectional  | Patients with hyperlipidemia | IHD                                |
| ○                        | [2]         |                                    |                                     |                                         |                 |                  |                              |                                    |
| Konishi, et al.          | 1987        | Y (for the sake of simplicity)     | Y                                   | Y                                       | Y               | 6                | Office workers               | IHD                                |
| ◇                        | [4]         |                                    |                                     |                                         |                 |                  |                              |                                    |
| Kodama, et al.           | 1990        | Y                                  | N                                   | Y                                       | Y               | 26               | A-bomb survivors             | CHD                                |
| ▲                        | [5]         |                                    |                                     |                                         |                 |                  |                              |                                    |
| Kitamura, et al.         | 1994        | Y                                  | N                                   | Y                                       | Y               | 7.7              | Urban company workers        | CHD                                |
| ●                        | [6]         |                                    |                                     |                                         |                 |                  |                              |                                    |
| Ueshima, et al.          | 1995        | Y                                  | N                                   | Y                                       | Y               | 14               | General Japanese*            | Death due to IHD                   |
| ★                        | [7]         |                                    |                                     |                                         |                 |                  | NIPPON DATA80                |                                    |

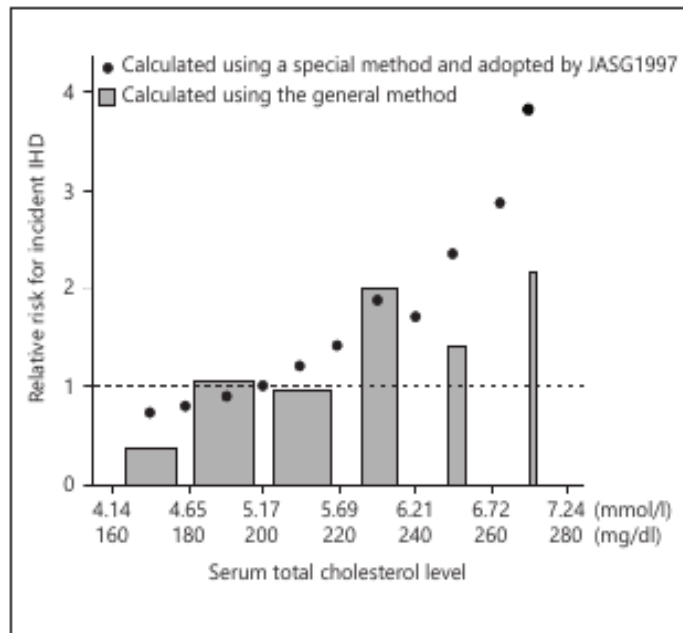
ND = Not described; IHD = ischemic heart disease; CHD = coronary heart disease.

\* The study population contained a sizable amount of patients with familial hypercholesterolemia (see Chapter 4, Section 1 regarding the NIPPON DATA80 study).

Cette décision d'exclure des données est une pratique discutable. Laissons ce point de côté pour l'instant, examinons les données de leur étude[4] qui a été utilisée dans JASG1997.

Le risque relatif de coronaropathie selon le taux de cholestérol est généralement calculé en comparant le risque de coronaropathie pour une certaine plage de cholestérol (p. ex. 200-239 mg/dl, 5,17-6,20 mmol/l) et celui de la plage témoin (p. ex. 160-199 mg/dl, 4,14-5,16 mmol/l). Cependant, Konishi et coll. ont utilisé une méthode différente, qui a en fait aggravé le risque à des taux de cholestérol plus élevés. Lorsque le risque de maladies coronariennes à 200 mg/dl (5,17 mmol/l ; ils ont défini cette valeur de 200 comme point de coupure), ils ont d'abord déterminé l'incidence du IHD chez les participants ayant un taux de cholestérol  $\geq 200$  mg/dl (1,6 personne/1000 années-personnes) et celui des participants ayant un taux de cholestérol  $< 200$  mg/dl (0,6 personne/1000 années-personnes) et ensuite calculé le ratio entre eux ( $1,6/0,6 = 2,6$ ). Konishi et coll. ont calculé ce « risque relatif » de façon similaire à 15 seuils de cholestérol de 160 à 300 mg/dl (4,14 à 7,76 mmol/l) à des intervalles de 10 mg/dl (0,26 mmol/l). Certains des résultats étaient les suivants : à 160 mg/dl (4,14 mmol/l), le risque de IHD était de 1,3 ; à 200 mg/dl (5,17 mmol/l), il était de 2,6 ; à 240 mg/dl (6,20 mmol/l), il était de 3,2 ; et à 270 mg/dl (6,98 mmol/l), de 6,7. Le risque relatif à 270 mg/dl par rapport à celui à 200 mg/dl est de  $6,7/2,6 = 2,6$ . De cette façon, ils ont réussi à créer un ensemble de données de 15 risques relatifs pour le IHD à partir de seulement

50 cas de IHD seulement. Toutefois, le comité de recherche du JASG1997 a choisi de ne pas inclure le processus de division pour les taux d'incidence inférieurs aux seuils. Cette méthode de calcul a servi à faire passer le risque relatif à 270 mg/dl de 2,6 (méthode de Konishi et al.) et 2,2 (méthode générale) à 3,8. Vérifions cette inflation du risque.



**Fig. 4-3.** Comparaison des risques relatifs de cardiopathie ischémique calculée à l'aide de deux méthodes différentes[4]. Sur un total de 8 294 hommes âgés de 35 à 54 ans suivis pendant 6 ans en moyenne, des cas de cardiopathie ischémique ont été enregistrés. Les barres indiquent les risques relatifs d'incident d'IHD calculés à l'aide de la méthode générale. Le nombre de participants dans chaque catégorie de cholestérol a été calculé en lisant le pourcentage de participants dans chaque catégorie (les données des années 1975 et 1985 ont été moyennées) dans la figure 2 du rapport initial[4]. Le nombre de cas dans chaque catégorie a été calculé à partir du tableau 4 du rapport. L'unité sur l'axe des Y était définie à mi-chemin entre la hauteur de la deuxième et de la troisième colonne (en partant de la gauche). La colonne width each est proportionnelle au nombre de participants dans cette catégorie. Les cercles noirs indiquent les risques relatifs et ces valeurs ont été utilisées dans les directives JAS de 1997. Cercles noirs: risques à 200 mg/dl (5,17 mmol/l) calculés comme le taux d'incidence chez les participants présentant un taux de cholestérol  $\geq 200$  mg/dl; celui à 210 mg/dl a été calculé de manière similaire en utilisant les données de participants avec des taux de cholestérol  $\geq 210$ ; etc. Les risques ont été comparés à celui de 200 mg/dl (risque relatif = 1). De cette manière, le risque relatif était exagéré de 75 % dans l'intervalle de cholestérol supérieur. Ces données exagérées sont utilisées dans notre Fig. 4-1. Voir le texte pour plus de détails. Aucun ajustement n'a été effectué pour l'une ou l'autre méthode. JASG1997: 1997 JAS Guidelines.

La Fig. 4-3 montre les différences entre les données obtenues avec la méthode de calcul JASG1997 (cercles noirs) et les données obtenues avec la méthode générale expliquée au paragraphe précédent (barres). Dans le cas de la méthode générale, la courbe d'incidence du IHD n'est pas lisse, mais la méthode JASG1997 élimine les hauts et les bas de la courbe et exagère les données à des niveaux de cholestérol plus élevés de 68 % et 75 % dans le cas du troisième cercle noir le plus élevé et du cercle noir supérieur (figure 4-3), respectivement. Comme il n'y avait pas de limite supérieure pour les valeurs de cholestérol, la présence de participants atteints d'HF a exercé un effet à tous les points de cholestérol ; de plus, cet effet est progressivement concentré vers les niveaux de cholestérol les plus élevés (points de démarcation). C'est de là que vient l'exagération et pourquoi la courbe des cercles noirs est si lisse. Dans la méthode générale (barres), la présence de participants atteints de HF n'affecte aucune donnée, sauf les taux de cholestérol les plus élevés. Il est vraiment regrettable que les données pour ces 15 valeurs de risque du IHD occupent les positions les plus importantes dans la figure 4-1 (voir les diamants ouverts) ; il y a 11 de ces diamants, les plus abondants et l'un des symboles les plus importants dans la figure.

Comme quatrième étude, Kodama et al. ont rapporté l'une des plus longues études de cohortes au Japon[5]. Ils ont recruté environ 20 000 survivants de la bombe A à Hiroshima et Nagasaki et les ont suivis pendant 26 ans. Après avoir exclu les participants ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine, ils ont calculé le taux d'incidence coronarienne ajusté selon l'âge pour environ 16 000 participants dont les mesures de référence ont été obtenues en 1958-60. Les résultats sont présentés dans le tableau 4-B. Seules les données relatives aux hommes sont utilisées dans la figure 4-1 (le chiffre le plus important, dans JASG1977). Selon le texte du JASG1997, l'unité a été fixée à 200 mg/dl (5,18 mmol/l) de cholestérol pour chaque étude. Cependant, le groupe de référence était celui de l'intervalle de cholestérol 4 (160-179 mg/dl, 4,12-4,63 mmol/l). Comme l'intervalle de cholestérol 5 présentait le même risque relatif (1,0), le JASG1997 a combiné les intervalles 4 et 5 pour créer l'intervalle de référence, ce qui signifie que le comité de recherche du JASG1997 a utilisé 180 mg/dl (4,64 mmol/l) comme valeur de référence réelle. En passant, les triangles noirs indiquant les données de l'étude de Kodama et al[5] ont également été déplacés vers la gauche, exagérant l'association entre le cholestérol et l'incidence des maladies coronariennes à des taux de cholestérol élevés. De plus, le JASG1997 Research Committee n'a pas utilisé l'intervalle de cholestérol 8, probablement pour éliminer une valeur aberrante.

**Tableau 4-B.** Taux d'incidence des coronaropathies ajusté sur l'âge en fonction du taux de cholestérol initial chez les hommes et les femmes: étude Hiroshima / Nagasaki[5]

| Serum cholesterol range        | 1     | 2          | 3          | 4 (reference) | 5          | 6          | 7          | 8     |
|--------------------------------|-------|------------|------------|---------------|------------|------------|------------|-------|
| mmol/l                         | <3.11 | 3.11–3.60  | 3.61–4.11  | 4.12–4.63     | 4.64–5.15  | 5.16–5.67  | 5.68–6.19  | ≥6.20 |
| mg/dl                          | <120  | 120–139    | 140–159    | 160–179       | 180–199    | 200–219    | 220–239    | ≥240  |
| <b>Men</b>                     |       |            |            |               |            |            |            |       |
| No. of cases                   | 8     | 26         | 35         | 33            | 21         | 21         | 7          | 6     |
| Person-years                   | 6,080 | 9,957      | 11,842     | 9,365         | 5,973      | 3,330      | 1,505      | 832   |
| Rate (per 1,000 person-years)  | 1.5   | 2.7        | 3.1        | 3.4           | 3.3        | 5.7        | 4.2        | 6.9*  |
| Relative risk                  | 0.4   | <b>0.8</b> | <b>0.9</b> | <b>1.0</b>    | <b>1.0</b> | <b>1.7</b> | <b>1.3</b> | 2.0   |
| <b>Women</b>                   |       |            |            |               |            |            |            |       |
| No. of cases                   | 5     | 8          | 23         | 29            | 32         | 22         | 8          | 10    |
| Person-years                   | 8,973 | 17,031     | 22,057     | 20,806        | 13,752     | 8,027      | 3,645      | 2,915 |
| Rate (per 1,000 person-years)* | 0.9   | 0.6        | 1.1        | 1.3           | 1.9        | 2.1        | 1.6        | 2.3*  |
| Relative risk                  | 0.7   | 0.5        | 0.9        | 1.0           | 1.4        | 1.5        | 1.2        | 1.7   |

Around 16,000 A-bomb survivors with no history of myocardial infarction or angina pectoris were followed for 26 years. Relative risk for CHD was calculated with cholesterol range 4 as the reference range. Only the bold values were used in fig. 4-1. In JASG1997 figure 1, cholesterol ranges of 4 and 5 were combined. \* p <0.001.

**Tableau 4-C.** Risques coronariens ajustés en fonction de l'âge et des effets multiples chez les travailleurs de la préfecture d'Osaka[6]

|                                            |       |             |             |               |
|--------------------------------------------|-------|-------------|-------------|---------------|
| Serum total cholesterol (quartiles)        |       |             |             |               |
| mmol/l                                     | <4.50 | 4.50–5.06   | 5.07–5.63   | ≥5.64         |
| mg/dl                                      | <174  | 174–195     | 196–217     | ≥218          |
| No. of cases                               | 5     | 7           | 9           | 25            |
| Age-adjusted rate (per 1,000 person-years) | 0.46  | 0.58        | 0.71        | 2.02          |
| Multiple-adjusted relative risk*           | 1.00  | <b>1.48</b> | <b>1.93</b> | <b>4.89**</b> |

A total of 6,408 male workers aged 40–59 were followed for 7.7 years from baseline. \* Adjusted for age, high density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, body mass index, number of cigarettes/day, and alcohol intake. Only the bold values were used in figure 4-1, with unity set at the second lowest quartile. \*\* p = 0.001 compared with the lowest quartile. (Remade with permission from the publisher.)

Ils n'ont pas du tout utilisé de données sur les femmes (partie inférieure du tableau 4-B). Le but initial de l'étude de Kodama et coll.[5] n'était pas lié au cholestérol parce que tous les participants étaient des survivants de la bombe A ; il aurait donc pu être imprudent d'utiliser cette cohorte dans l'élaboration de lignes directrices sur le cholestérol, car la radiation aurait pu éliminer certains effets sur l'incidence des MC.

La cinquième étude mentionnée dans JASG1997 est celle de Kitamura et al[6], qui a suivi 6 408 travailleurs masculins âgés de 40 à 59 ans sans antécédents de coronaropathie ou d'AVC au départ dans 13 entreprises industrielles urbaines de la préfecture d'Osaka. Ils ont participé à des enquêtes sur le risque cardiovasculaire entre 1979 et 1986 et ont été suivis pendant 7,7 ans. Au cours de la période de suivi, 46 participants ont développé une coronaropathie. Les risques relatifs de coronaropathie selon les quartiles de cholestérol total sérique sont présentés au tableau 4-C. Nous nous demandons pourquoi le JASG1997 n'a adopté que deux points (valeurs en gras dans le tableau 4-C) de l'ensemble des données de Kitamura et al. Là encore, l'unité n'est pas

fixée à 200 mg/dl (5,17 mmol/l), mais au deuxième quartile inférieur de cholestérol (4,50-5,06 mmol/l, 174-195 mg/dl ; dans la figure 4-1, un cercle fermé indique le milieu de cette plage). De plus, le nombre de cas de coronaropathie dans les deuxième et troisième quartiles était de 7 et 9, de façon rétrospective.

Le dernier ensemble de données inclus dans la figure 4-1 provient de l'étude NIPPON DATA80 (représentée par des étoiles noires)[7]. Des données de référence ont été obtenues en 1980 et des données de suivi ont été recueillies 14 ans plus tard. Le rapport NIPPON DATA80 est basé sur l'analyse des données de 9 457 participants de 300 régions du Japon, dont 983 décès définitifs toutes causes confondues. Il y a eu 34 décès liés au IHD au cours du suivi, mais les décès au cours des 5 premières années ont été exclus. La relation entre la mortalité due à l'IHD et le taux de cholestérol chez les hommes est illustrée dans le tableau 4-D. Bien que les participants aient été divisés en deux groupes d'âge dans l'étude-30-60 et >61, il semble que le JASG1997 n'ait utilisé que la valeur moyenne simple des données obtenues de 30 à 60 et >61. Dans la dernière version des lignes directrices du PAC (JASG2012), NIPPON DATA80, dont la période de suivi est plus longue, est utilisée comme étude prospective la plus importante.

**Tableau 4-D.** *Risque relatif de mortalité par cardiopathie ischémique ajusté sur l'âge en fonction du taux de cholestérol chez l'homme : étude NIPPON DATA80[7]*

| Serum total cholesterol<br>mmol/l<br>mg/dl | <4.14<br><160 | 4.14–5.17<br>160–199 | 5.18–6.20<br>200–239 | ≥6.21<br>≥240 |
|--------------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------|
| Participants aged 30–60 at baseline        | 0             | <b>1.0</b>           | <b>1.3</b>           | 4.3           |
| Participants aged >61 at baseline          | 0.8           | <b>1.0</b>           | <b>1.5</b>           | 3.7           |

Data were calculated from figure 2-21 in reference paper [7]. A total of 9,457 participants were followed for 14 years. Only the bold values were used in fig. 4-1, with unity assigned to the second cholesterol level. It is apparent that the simple mathematical mean values of 1.3 and 1.5 were used for the cholesterol range 200–239.

Si l'on considère l'ensemble de ce qui précède, on constate que la figure 4-1 contient trop d'exagérations générées à partir d'un trop petit nombre de cas de coronaropathie. JASG1997[1] (p.5) indique que « le risque relatif à 220 mg/dl (5,69 mmol/l) de coronaropathie est 1,5 fois supérieur à celui à 200 mg/dl (5,17 mmol/l) ». Dans la version suivante des lignes directrices publiées, JASG2002[9], les mêmes erreurs sont apparues, avec les mêmes critères diagnostiques faisant apparemment référence au même chiffre, fig. 4-1. Il est regrettable que les lignes directrices du PAC aient eu un certain nombre de limites dès le départ.

## **4.2 Passage du cholestérol total au cholestérol à lipoprotéines de basse densité Cholestérol**

JASG1997[1] (p.6) déclare ce qui suit : En ce qui concerne la relation avec les maladies coronariennes, le cholestérol LDL est censé être un indice plus proche que le cholestérol total, et il est nécessaire de le souligner dans les présentes directives. Cependant, aucune conclusion n'apparaît à côté de cet énoncé et nous ne pouvons trouver aucune étude empirique au Japon faisant état de la supériorité du cholestérol LDL sur le cholestérol total comme prédicteur des maladies coronariennes. Comme nous l'avons décrit au chapitre 2, section 1 en particulier, de nombreuses études japonaises n'ont pas réussi à établir une relation entre les taux de cholestérol et l'incidence ou la mortalité des maladies coronariennes, surtout chez les femmes. La question n'est pas de savoir quel est le meilleur indice, le cholestérol LDL ou le cholestérol total, mais si le cholestérol est lié aux maladies coronariennes au Japon en premier lieu. Tous les résultats épidémiologiques au Japon à l'appui d'une relation significative entre les taux de cholestérol et les maladies coronariennes peuvent s'expliquer par (1) la présence de sujets présentant une hypercholestérolémie fœtale dans les groupes les plus élevés, (2) l'utilisation d'un groupe de référence qui présente la mortalité toutes causes confondues la plus élevée, et/ou (3) l'inclusion des cas peu fiables de maladie coronarienne, comme l'angor de l'espèce d'angor non confirmée par des faits, qui n'ont fait l'objet d'aucun diagnostic de maladie.

La JAS a de nouveau révisé les lignes directrices en 2007 (JASG2007) [10] et est entièrement passée du cholestérol total au cholestérol LDL dans cette version, et aucune description du cholestérol total ne figure dans le résumé du JASG2007. Les lignes directrices précisent en fait, dans la note de bas de page du tableau 2, que le critère de diagnostic de l'hypercholestérolémie par hyper-LDL est  $\geq 140$  mg/dl (3,62 mmol/l), la méthode de mesure étant indiquée comme suit : dans le cas des valeurs des triglycérides  $< 400$  mg/dl (4,52 mmol/l), le taux de cholestérol LDL doit être directement mesuré ou calculé selon l'équation de Friedewald [cholestérol LDL = cholestérol total - cholestérol HDL -  $1/5$  triglycérides (tous en mg/dl) ; dans le cas des triglycérides  $\geq 400$  mg/dl (4,52 mmol/l), il faut mesurer directement le taux de LDL. Cette note de bas de page a par la suite causé des problèmes considérables et révélé un manque de préparation lors de la création du JASG2007 : en 2010, les principaux membres du conseil d'administration du JAS, dont le président du comité de recherche du JASG2007, ont organisé une conférence de presse[11] et mis en garde contre la mesure directe du cholestérol LDL, car une large gamme d'erreurs de mesure

pourrait en résulter et recommandaient de mesurer ces valeurs uniquement avec la méthode de Friedewald. C'est le comité de recherche du JASG2007 qui a recommandé la mesure directe du cholestérol LDL, et cette erreur l'a forcé à admettre des problèmes de contrôle de la qualité avec la mesure la plus importante du JASG2007, la mesure du cholestérol LDL.

**Tableau 4-E.** *Liste des études épidémiologiques citées dans le document JASG2007[10] à l'appui du risque de cholestérol énoncé pour le Japon*

| Name of study                       | First author<br>publication year   | Data given on<br>LDL cholesterol<br>and CHD                    | Type of<br>study      | Other comments                                                                                        | Peer-reviewed<br>report |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| NIPPON DATA80                       | Ueshima H<br>1995 [7]              | None                                                           | Cohort study          | See table 4-D                                                                                         | N                       |
| Hiroshima/Nagasaki Study            | Kodama K<br>1990 [5]               | None                                                           | Cohort study          | See table 4-B                                                                                         | Y                       |
| Tarui Report*                       | Tarui S<br>1987 [2]                | None                                                           | Cross-sectional study | see fig. 3-1                                                                                          | N                       |
| 3M Study                            | Hirobe K<br>2002 [12]<br>2003 [13] | Yes, but very limited data**                                   | Case control study    | Two papers [12] and [13] are cited for 3M Study in JASG2007, but they are essentially the same papers | N<br>N                  |
| Okinawa Cohort Research             | Wakugami K<br>1998 [24]            | None                                                           | Cohort study          | Baseline measurement and AMI registration were performed by different bodies                          | Y                       |
| Ehime Epidemiological Investigation | Kukita H<br>1991 [14]              | Yes, but very limited data with no statistical significance*** | Cohort study          | Statistical methods were not described in the report [14]                                             | N                       |

AMI = Acute myocardial infarction; LDL = low density lipoprotein; CHD = coronary heart disease.

\* Ministry of Health and Welfare Japan-specified diseases: Research report by the Research Group for Primary Hyperlipidemia in fiscal year 1986.

\*\* A case-control study with 252 men with AMI and sudden cardiac death. Data on LDL cholesterol and CHD from the entire data set were only as follows: odds ratio for LDL cholesterol  $\geq 140$  (3.62 mmol/l) = 5.56 (4.15–7.45) by univariate analysis,  $p < 0.0001$ , and 4.92 (3.48–6.97) by multivariate analysis,  $p < 0.0001$ .

\*\*\* Mean baseline LDL cholesterol level of all participants ( $n = 1,110$ ) was 120 mg/dl (3.10 mmol/l) and that for patients with CHD ( $n = 19$ ; mostly angina pectoris,  $n = 16$ ) was 136 mg/dl (3.52 mmol/l), which 'tended to be higher' [14].

Nous avons décidé d'examiner les données scientifiques dont disposait le comité de recherche du JASG2007 pour favoriser le passage du cholestérol total au cholestérol LDL. JASG2007 présente plusieurs études épidémiologiques japonaises à l'appui de l'allégation selon laquelle le risque relatif de coronaropathie augmente avec les taux de cholestérol LDL ou de cholestérol total. Ces études épidémiologiques sont présentées au tableau 4-E. En fait, quatre des sept articles cités ne donnent aucune donnée sur le cholestérol LDL. En outre, l'étude 3M (étude cas-témoins) est décrite dans deux des sept articles [12, 13], bien que les deux donnent les mêmes résultats et une image essentiellement identique du cholestérol LDL (voir tableau 4-E et note\*\*). De plus, aucun de ces rapports d'étude 3M[12, 13] ne compare les taux de cholestérol

LDL entre les cas de coronaropathie et les témoins. L'enquête épidémiologique Ehime[14] mentionne quelque chose au sujet du cholestérol LDL : le taux moyen de cholestérol LDL pour tous les participants ( $n = 1\,110$ ) était de 120 mg/dl (3,10 mmol/l) et celui des participants atteints de coronaropathie était de 136 mg/dl (3,52 mmol/l), probablement sans différence significative entre les groupes car leur rapport indique que le « *[taux LDL des] patients[atteints de coronaropathie] tend à être supérieur* » (p.554), bien qu'aucune description des méthodes statistiques utilisées n'ait été donnée[14]. Les rapports de l'étude 3M et de l'enquête épidémiologique Ehime n'ont toutefois pas fait l'objet d'un examen par les pairs, ce qui signifie que leurs résultats ne peuvent être considérés comme scientifiquement valables.

Le comité de recherche du JASG2007 pourrait soutenir que certaines études d'intervention ont approuvé la validité du cholestérol LDL comme principal marqueur, mais aucune étude d'intervention de ce type n'a été réalisée au Japon à ce jour (nous reviendrons sur cette question plus loin au chapitre 7). Alors, pourquoi le comité a-t-il fait ce changement sans d'abord effectuer une analyse de validité de la mesure directe du cholestérol LDL ? Parce qu'ils ont dû passer au cholestérol LDL dès que possible.

Dans la version JASG2002[9], le Comité de recherche a déclaré : « *...nous ne disposons pas de suffisamment de données indiquant à quels taux de cholestérol total sérique la mortalité toutes causes confondues est la plus faible* » (p.5). Au moment de la publication du JASG2007, cependant, cet argument en faveur de la rareté des données épidémiologiques n'était plus valable. De nombreux résultats épidémiologiques portant sur le cholestérol total étaient disponibles en 2007, d'autant plus qu'en 2008, une méta-analyse a même été publiée sur la relation entre la mortalité toutes causes confondues et le cholestérol total au Japon[15]. Toutefois, en basculant au cholestérol LDL, le Comité pourrait utiliser à nouveau la même excuse : « *nous ne disposons pas de suffisamment de données indiquant à quel taux de cholestérol LDL sérique la mortalité toutes causes confondues est la plus faible* » (soulignement ajouté). C'est probablement l'une des raisons du passage au cholestérol LDL. Néanmoins, il n'y avait pas de données épidémiologiques valides montrant que le cholestérol LDL était en fait un meilleur marqueur des maladies coronariennes. Cette introduction hâtive du cholestérol LDL s'est finalement traduite par l'introduction d'un autre nouveau marqueur, le cholestérol non HDL, dans la dernière version des directives JAS, JASG2012[16].

Comme nous en discutons en détail dans le chapitre suivant, le comité de recherche JASG2012 a dû officiellement introduire le cholestérol non-HDL comme nouveau marqueur de substitution pour réparer les dommages causés par la recommandation de



méthodes directes imprécises pour mesurer les taux de cholestérol LDL et par l'absence de toute bonne méthode pour estimer les taux de cholestérol LDL lorsque les taux de triglycérides sont très élevés ( $\geq 400$  mg/dl, 4,52 mmol/l). JASG2012 déclare : « *Mais dans le cas où les taux de triglycérides sont si élevés ( $\geq 400$  mg/dl, 4,52 mmol/l) ou qu'il est difficile d'obtenir des échantillons de sang à jeun, le cholestérol non-HDL devrait être un marqueur cible pour un contrôle* »[16] (p.25). Cela nous préoccupe d'autant plus que la validité du cholestérol non HDL en tant que marqueur n'est décrite dans aucun des travaux cités dans JASG2012 et que le terme « *cholestérol non HDL* » ne figure même pas dans l'index.

### 4.3 Conflits d'intérêts

Nous aimerions souligner l'aspect très important suivant au sujet de la création de lignes directrices officielles, à savoir la divulgation des conflits d'intérêts pour les auteurs participants. Les membres du comité de recherche pour les différentes versions du JASG n'ont pas encore divulgué les conflits d'intérêts, ce qui est clairement un problème qui doit être résolu. (Nous devons toutefois mentionner que le PAC a inclus des énoncés sur les conflits d'intérêts dans sa récente publication, le Guide de traitement de la dyslipidémie (2013)[17]. Le chapitre 11, section 1, donne un aperçu de ces informations sur les pays d'origine.)

Le journaliste japonais Hiroshi Hasegawa a interviewé les deux personnalités les plus importantes du comité de recherche du JASG2012, le professeur Toru Kita, alors président du conseil d'administration du JASG, et le professeur Tamio Teramoto, président du comité de recherche du JASG2012, pour voir si elles étaient disposées à divulguer leurs CI. Selon l'article de Hasegawa publié dans l'hebdomadaire japonais AERA le 24 septembre 2012[18], le professeur Kita lui avait dit à propos de la formation d'un comité pour le COI au sein de la JAS, « ....nous avons essayé d'établir les règles du COI ». M. Teramoto répond à la question de savoir si les lignes directrices ont été créées pour la promotion des statines : « *Presque tous les experts du Comité de recherche du JASG2012 ont été impliqués dans le développement de la Pravastatine. Nous sommes très heureux d'avoir participé au développement des statines. Bien sûr, sans médicaments pour le traitement, ces lignes directrices seraient impossibles[à compiler]. Mais les fonds de recherche sont nécessaires pour développer de nouveaux médicaments. [Par conséquent,] il n'est pas nécessaire de cacher[la réception des fonds de recherche des compagnies pharmaceutiques]. Nous sommes en train d'établir des règles pour la divulgation des informations sur les pays d'origine* » (pp. 54-

55). Bien que nous accusions un retard de plusieurs années par rapport à la norme mondiale sur les conflits d'intérêts liés aux lignes directrices, nous nous réjouissons du fait que la JAS cherche maintenant à aborder cette question importante.

Hasegawa a également comparé JASG2012 avec les Cholesterol Guidelines for Longevity (CGL) publiées par la Japan Society for Lipid Nutrition en 2010[19]. Il souligne que le contenu du CGL, pour lequel nous (les auteurs actuels) sommes des auteurs participants, était l'opposé direct des lignes directrices du PAC. Nous présentons la préface de CGL dans son intégralité[18] (p.3) ci-dessous, car elle illustre clairement les différences entre deux ensembles de lignes directrices.

*La JAS et d'autres organismes ont déjà publié des lignes directrices sur l'hyperlipidémie. Les niveaux cibles pour ce qu'on appelle le mauvais cholestérol, le cholestérol LDL, sont fixés à  $\leq 140$  mg/dl (3,62 mmol/l), ou  $\leq 220$  mg/dl (5,69 mmol/l) dans le cas du cholestérol total.*

*Cependant, comme les lignes directrices comportaient jusqu'à présent un certain nombre de failles graves,[nous considérons que] elles n'étaient pas valides. Non seulement les profanes, mais aussi les professionnels de la santé - les gens veulent vraiment savoir comment l'hypercholestérolémie affecte la mortalité toutes causes confondues. Toutefois, les données sur la mortalité toutes causes confondues n'ont jamais été décrites dans les lignes directrices précédentes. Si, contrairement à ce qui semble intuitif - à savoir que le taux de cholestérol des personnes ayant un taux de cholestérol élevé est plus bas - il est nécessaire de reconsidérer notre croyance commune que le cholestérol est mauvais.*

*Comme nous le montrons à partir de plusieurs sources de données dans nos lignes directrices, la mortalité toutes causes confondues au Japon est réduite lorsque les valeurs de cholestérol total ou LDL sont élevées. C'est-à-dire que les personnes ayant un taux de cholestérol élevé vivent plus longtemps. Ce fait est connu des chercheurs depuis plus de 10 ans. Pourquoi le grand public n'a-t-il pas été informé de cet important fait ?*

*Nos lignes directrices, compilées avec le soutien de la Japan Society for Lipid Nutrition, présentent de nombreux faits dont le grand public ne sera pas au courant jusqu'à présent. Cette situation a été rendue possible simplement parce que presque tous les membres des comités de rédaction[du CGL] ne reçoivent aucune subvention de recherche des compagnies pharmaceutiques. Tel qu'indiqué à la page 6, des déclarations détaillées sur les conflits d'intérêts des membres du comité[CGL] sont fournies. Le moins que les membres du comité qui participent à l'élaboration des lignes direc-*

*trices doivent faire dès le départ, c'est de divulguer l'information sur les conflits d'intérêts. Les lignes directrices[JAS] précédentes n'ont jamais divulgué de telles informations.*

*En 2008, deux sources d'information (un journal et une revue hebdomadaire) ont rapporté que de nombreux membres du comité JASG ont reçu d'importantes subventions de recherche, allant de quelques dizaines à quelques centaines de millions de yens (des centaines de milliers à des millions de dollars US), de sociétés pharmaceutiques. Les montants reçus par les chercheurs travaillant dans des universités privées ne sont pas connus. Est-il possible d'élaborer des lignes directrices équitables dans une telle situation ?*

*Les ventes de statines qui diminuent le taux de cholestérol ont atteint 250 milliards de yens (environ 2,5 milliards de dollars US). Les frais médicaux connexes sont environ trois fois plus élevés. Une partie importante de ce montant est couverte par l'impôt.*

*Les présentes lignes directrices ont pour but de résumer les informations réellement nécessaires et de prévenir les soins médicaux inutiles et parfois nocifs.*

*Tomohito Hamazaki*

*Société japonaise pour la nutrition lipidique*

*Comité sur les lignes directrices sur le cholestérol pour la longévité*

Hasegawa a conclu que la question des conflits d'intérêts était maintenant en grande partie couverte par le CGL et a déclaré que les allégations du CGL selon lesquelles les médicaments hypocholestérolémiants ne sont pas nécessaires - et non celles de JASG2012 selon lesquelles ils sont nécessaires - sont les gagnantes. Cette question a déjà fait l'objet de discussions aux États-Unis par le Dr Jerome P. Kassirer, qui a démissionné de son poste de rédacteur en chef du New England Journal of Medicine en 1999 à la suite d'un différend avec l'éditeur du journal au sujet de son intention d'utiliser le nom du journal pour promouvoir et commercialiser d'autres sources de renseignements médicaux. Le 1er août 2004, il a écrit dans un article du Washington Post intitulé « *Pourquoi devrions-nous avaler ce que ces études disent ?* »[20]. Il y soutenait que les médecins et les scientifiques ayant des liens financiers avec l'industrie pharmaceutique ne devraient pas seulement être tenus de divulguer les conflits, mais qu'ils ne devraient pas être autorisés à émettre des lignes directrices du tout. Cet argument est impeccable dans sa simplicité.

Les principaux organismes responsables des lignes directrices sur la dyslipidémie à l'étranger ont l'habitude de divulguer des renseignements sur les pays d'origine. Par exemple, en Amérique, les membres du groupe de travail du Adult Treatment Panel III 2004 ont publié leurs liens financiers avec l'industrie[21]. Tous les membres sauf un ont déclaré des liens avec l'industrie. La Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'athérosclérose ont publié leurs lignes directrices en 2011[22] et, de même, dans leur déclaration des conflits d'intérêts[23], parmi les 18 membres du groupe de travail et les autres collaborateurs, un seul a déclaré n'avoir aucun lien avec l'industrie et les autres avaient tous des liens assez étroits avec de grandes entreprises pharmaceutiques produisant des statines. Il est essentiel de savoir quels sont les conflits d'intérêts qui peuvent exister lors de la publication de lignes directrices, et nous espérons que les déclarations de conflits d'intérêts figureront dans les versions à venir du JASG.

## References

1. Research Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias, Japan Atherosclerosis Society. Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults. I. Diagnosis criteria for hyperlipidemia in adults, treatment application guidelines, and treatment goals. *Domyakukoka* 1997;25:1–34 (in Japanese).
2. Tarui S, Research Group for Primary Hyperlipidemia as a Ministry of Health and Welfare Japan-specified disease. Research report of the fiscal year 1986. 1987 (in Japanese).
3. Fukuda Y, Hayashi T, Komazawa T, Kusano S, Hashimoto T: Incidence of stroke and heart attack according to combinations of (risk) factors. (translated by the present authors). Health Control Report (Japanese National Railways). 1985;9:1–34 (in Japanese).
4. Konishi M, Iida M, Naito Y, et al: Studies on the relationship between the trend of serum total cholesterol level and the incidence of cerebro-cardio-vascular diseases based on the follow-up studies in Akita and Osaka – with a special reference to the optimal serum total cholesterol level preventing both cerebral hemorrhage and coronary heart disease. *Domyakukoka* 1987;15:1115–1123.

5. Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y: Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990;54:414–421.
6. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533–2539.
7. Japanese Association for Cerebro-Cardio-vascular Disease Control. Development of the assessment system of health risks for bed-ridden status/death due to stroke etc. (trans-lated by the present authors). The follow-up study report of ‘the Basic Research on Circu-latory Disease in 1980’ 1995 (in Japanese).
8. Konishi M, Iida M, Shimamoto T, et al: Epi-demiological and pathological studies of cere-bral infarction and myocardial infarction in Japan. *Domyaku-koka* 1980;8:455–465 (in Japanese, with English summary).
9. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardio-vascular diseases. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2002 (in Japanese).
10. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Ath-erosclerosis Society (JAS) Guide-lines for pre-vention of atherosclerotic cardiovascular dis-eases, 2007. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2007 (in Japanese).
11. Japan Atherosclerosis Society ed. The view of Japan Atherosclerosis Society on the direct measurement method of LDL-cholesterol. (translated by the present authors) available online at: <http://www.osaka-gan.jp/effort/cvd/cdc/pdf/intro10pdf> (accessed May 12, 2014). 2010 (in Japanese).
12. Hirobe K: New guidelines image desired by industrial physicians (translated by the pres-ent authors) *The Lipid* 2002;13:268–273 (in Japanese).
13. Hirobe K, Fujioka S, Goto K, et al: 3M Study (Morbidity of Myocardial In-farction Multi-center Study in Japan) – With regard to the results of serum li-pids (translated by the pres-ent authors). *Seijinbyo to Seikatsu shukanbyo* 2003;333:1335–1339 (in Japanese).
14. Kukita H, Hiwada K, Nishitani K, et al: The significance of triglycerides in the epidemiol-ogy of atherosclerosis (translated by the pres-ent authors) *Therapeu-tic Research* 1991;12: 552–557 (in Japanese).
15. Kiri-hara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: The relationship between total blood choles-terol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-ana-lysis of this relationship in Japan. *J Lipid Nutr* 2008;17:67–78.

16. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).
17. Teramoto T, et al: Japan Atherosclerosis Society ed. Treatment Guide for Dyslipidemia to Prevent Atherosclerotic Diseases, 2013. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2013 (in Japanese).
18. Hasegawa H: Do not reduce cholesterol levels (translated by the present authors). Asahi Shimbun Weekly AERA 2012;24:53–55 (in Japanese).
19. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, Guide-lines-setting members. (Japan Society for Lipid Nutrition ed). Cholesterol guidelines for longevity, 2010. Chunichi Shuppansha, Nagoya-city, 2010 (in Japanese).
20. Kassirer JP: Why should we swallow what these studies say? Washington Post. 2004; August 1:Page B03.
21. Development of the Adult Treatment Panel III Update. available online at: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04\\_disclose.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04_disclose.htm) (accessed May 13, 2014).
22. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–1818.
23. ESC/EAS Guidelines on the management of dyslipidaemias (TG33) – Document reviewers. available online at: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC-EAS-Dyslipidaemias-DOI.pdf> (May 13, 2014).
24. Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, et al: Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1998;62:7–14.

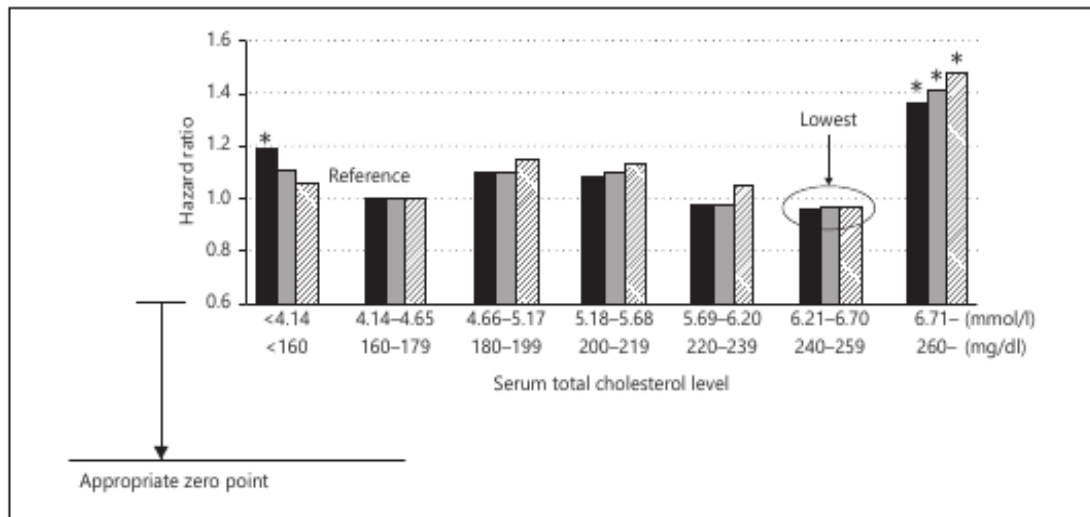
## **5 La dernière édition des Lignes directrices du PAC 2012**

### **Partie I : La figure et le tableau les plus importants**

**Summary :** La plus récente édition de 2012 des Lignes directrices de la Japan Arteriosclerosis Society Guidelines for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases (JASG2012) utilise une partie des tableaux de risque absolu de mortalité due aux maladies coronariennes (MC) qui figuraient dans un des rapports de l'étude NIPPON DATA80. NIPPON DATA80 est unique en ce sens qu'il s'agit de la seule étude épidémiologique au Japon qui a révélé que la mortalité toutes causes confondues est la plus élevée dans le groupe de cholestérol le plus élevé. Selon les tableaux des risques de maladies coronariennes de l'étude, un taux de cholestérol élevé n'est un facteur de risque que pour les hommes. La partie du graphique utilisée par le JASG2012 pour les hommes concerne la mortalité absolue sur 10 ans comprise entre <0,5 % et 5-10 % (une différence >10). La mortalité est calculée en fonction de quatre facteurs : fumeur ou non-fumeur, trois groupes d'âge, cinq niveaux de tension artérielle et six niveaux de cholestérol. Par conséquent, il y a 180 cas de risque. Cependant, le nombre total de décès par coronaropathie contenus dans ces 180 cas est estimé à seulement 35, un nombre trop faible pour calculer et remplir scientifiquement 180 cas de risque. De plus, la mortalité due à l'AVC est légèrement inversement associée aux taux de cholestérol dans NIPPON DATA80, mais le JASG2012 ne fait aucune mention de ce résultat sur le risque d'AVC.

#### **5.1 L'étude NIPPON DATA80 rapporte à elle seule que la mortalité est la plus élevée dans le groupe des personnes ayant le taux de cholestérol le plus élevé au Japon.**

Comme nous l'avons mentionné dans les chapitres précédents, toutes les études épidémiologiques menées au Japon qui ont suivi plus de 10 000 participants pendant plus de 10 ans ont montré que la mortalité toutes causes confondues dans les groupes présentant les taux de cholestérol total ou de lipoprotéines de basse densité (LDL) les plus élevés était plus faible que dans la plupart des autres groupes. La seule exception est NIPPON DATA80, le Projet national intégré pour l'observation prospective des maladies non transmissibles et de leurs tendances chez les personnes âgées, l'une des plus longues études conjointes entreprises au Japon[1].



**Fig. 5-1.** Taux de risque de mortalité, toutes causes confondues, en fonction du taux sérique de cholestérol total : étude NIPPON DATA80, suivi à 17,3 ans[1]. Dans cette étude, 9 216 participants ont été suivis pendant 17,3 ans. Les taux de mortalité toutes causes confondues ont été ajustés en fonction du sexe, de l'âge, des taux sériques d'albumine, de l'indice de masse corporelle, de l'hypertension, du diabète, du tabagisme et de la consommation d'alcool (barres noires). Barres grises : Les PR pour la mortalité toutes causes confondues après exclusion des décès dus à une maladie du foie pendant toute la période de suivi. Barres hachurées : HR pour la mortalité toutes causes confondues après une exclusion supplémentaire des décès toutes causes confondues au cours des 5 premières années de suivi. Quelle que soit la technique utilisée par les auteurs du rapport d'étude NIPPON DATA80[1] pour souligner le risque d'hypercholestérolémie, le risque de cholestérol était compris entre 6,21 et 6,70 mmol/l (240-259 mg/dl). \* Significativement différent du groupe de référence,  $p < 0.05$ . Voir le texte pour plus de détails. (Refait avec la permission de l'éditeur, avec de légères modifications.)

Au total, 10 546 habitants (4 640 hommes et 5 906 femmes) de 300 districts du pays, âgés de  $\geq 30$  ans, ont participé à l'Enquête nationale sur les maladies cardiovasculaires en 1980. Ces districts ont été choisis au hasard parmi les 47 préfectures du Japon. Après avoir exclu 1 330 participants, y compris ceux ayant des antécédents de coronaropathie ou d'AVC ( $n = 280$ ), les données des 9 216 autres participants (4 035 hommes, 5 181 femmes) ont été analysées. La figure 5-1 illustre les résultats présentés par le groupe d'étude NIPPON DATA80 après 17,3 ans de suivi : le groupe de participants ayant les taux de cholestérol total les plus élevés a enregistré la mortalité toutes causes confondues la plus élevée.[1]. Nous croyons toutefois que cette constatation doit être réexaminée, car la présentation des résultats comporte plusieurs lacunes importantes.

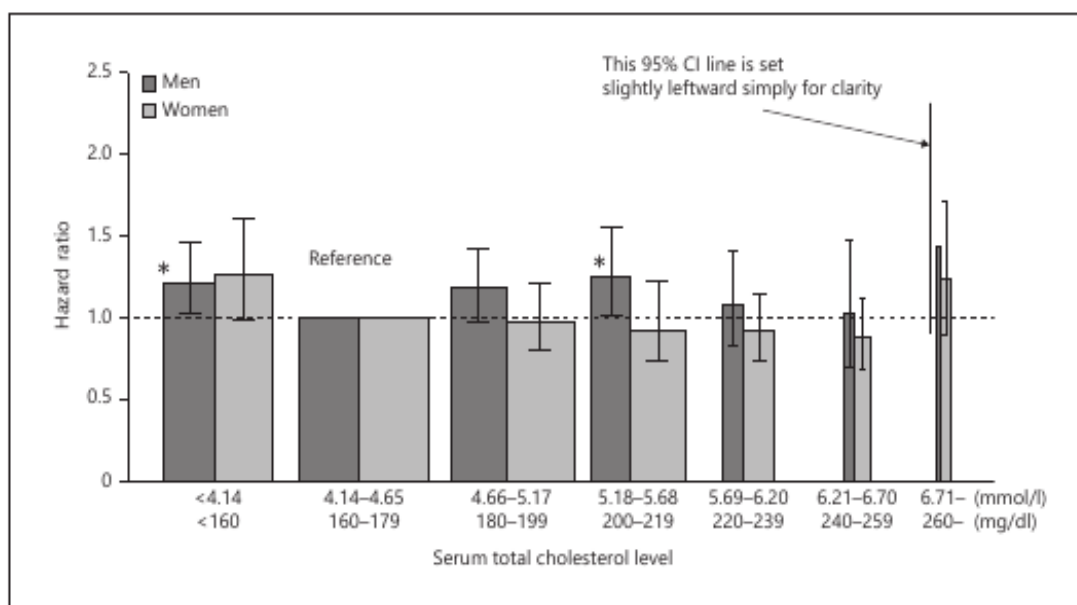
Nous commencerons notre réexamen en examinant en détail la fig. 5-1. Tout d'abord, concentrons-nous sur les barres noires représentant les rapports de risque



(HR) pour la mortalité toutes causes confondues en fonction des taux de cholestérol total de référence au cours des 17,3 années de l'abaissement subséquent (ci-après appelé ND80-17,3[1]). Les ratios ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, des taux d'albumine sérique, de l'indice de masse corporelle, de l'hypertension, du diabète, du tabagisme et de la consommation d'alcool. Au premier coup d'œil, la mortalité toutes causes confondues dans le groupe de cholestérol le plus élevé semble être environ le double de celle du groupe de référence. Cependant, un examen plus approfondi révèle que ce n'est pas le cas, car les auteurs de la ND80-17.3 ont raccourci les barres à un HR de 0,6, et non au point zéro approprié que nous avons ajouté à la figure. Examinons maintenant les barres grises représentant les RH après avoir exclu les participants décédés d'une maladie du foie. La légende de la figure 1 originale de la ND80-17.3 se lit comme suit : « *Ratios de risque (RR) rajustés en fonction de variables multiples pour la **mortalité toutes causes confondues**, regroupés selon le taux de cholestérol total sérique après ajustement en fonction du sexe, de l'âge, du taux sérique d'albumine...* ». (non souligné dans l'original)[1] (p. 221). Toutefois, cette légende déforme les conclusions, car sans l'aide des décès dus à une maladie du foie, la figure n'indiquerait plus la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs du document ND80-17.3 déclarent dans leur discussion[1] (PP.221-222) : « *La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) chez les résidents japonais nés avant la Seconde Guerre mondiale a été estimée à environ 5-7%...[environ cinq lignes supprimées pour simplifier]. Il a récemment été révélé qu'un faible taux de cholestérol sérique chez les personnes atteintes d'une infection chronique par le HCV est un prédicteur à la fois de fibrose hépatique[2] et de cancer du foie[3]. Une autre étude a indiqué que les sujets infectés par le génotype 1b du HCV (le génotype le plus courant du HCV au Japon) présentaient des taux de cholestérol sérique significativement plus faibles que ceux infectés par le virus de l'hépatite B ou le génotype 2a du HCV, même pendant la précirrhose[4]...[omis pour simplifier] Un faible taux sérique[cholestérol total] pourrait être une réponse à une dysfonction du foie causée par un fibrotisme progressif plutôt que par la principale cause de fibrose hépatique. Nous pensons que ces résultats peuvent expliquer en partie la relation que nous avons observée entre un faible taux de cholestérol total et la mortalité toutes causes confondues au Japon.* » Cependant, ils oublient de mentionner que le HCV pénètre dans les cellules hépatiques par les récepteurs LDL (voir chapitre 2, section 4).

Deuxièmement, l'ajustement pour le sexe et les niveaux d'albumine sérique dans la ND80-17.3 fausse sérieusement les données. Nous avons redessiné la fig. 5-1 comme

fig. 5-2 pour illustrer les mêmes résultats reproduits dans ND80-17.3[1]. Les barres montrant les HRs de la mortalité toutes causes confondues dans les deux figures diffèrent en ce que notre figure 5-2 montre clairement la ligne de point zéro appropriée, la largeur de chaque barre proportionnelle au nombre de participants dans le groupe, et les données exprimées selon le sexe (non ajusté pour le sexe).



**Fig. 5-2.** Les barres noires de la Fig. 5-1[1] sont présentées différemment. Voir la légende de la Fig. 5-1. Les rapports de risque (HR) sont présentés en fonction du sexe. La ligne zéro est clairement indiquée sur cette figure. Notez que si les données n'étaient pas ajustées pour l'albumine, les HR des groupes de cholestérol le plus élevé deviendraient plus basses et les HR des groupes de cholestérol les plus faibles deviendraient plus élevées. La largeur de la colonne de chaque groupe est proportionnelle au nombre de participants de ce groupe.

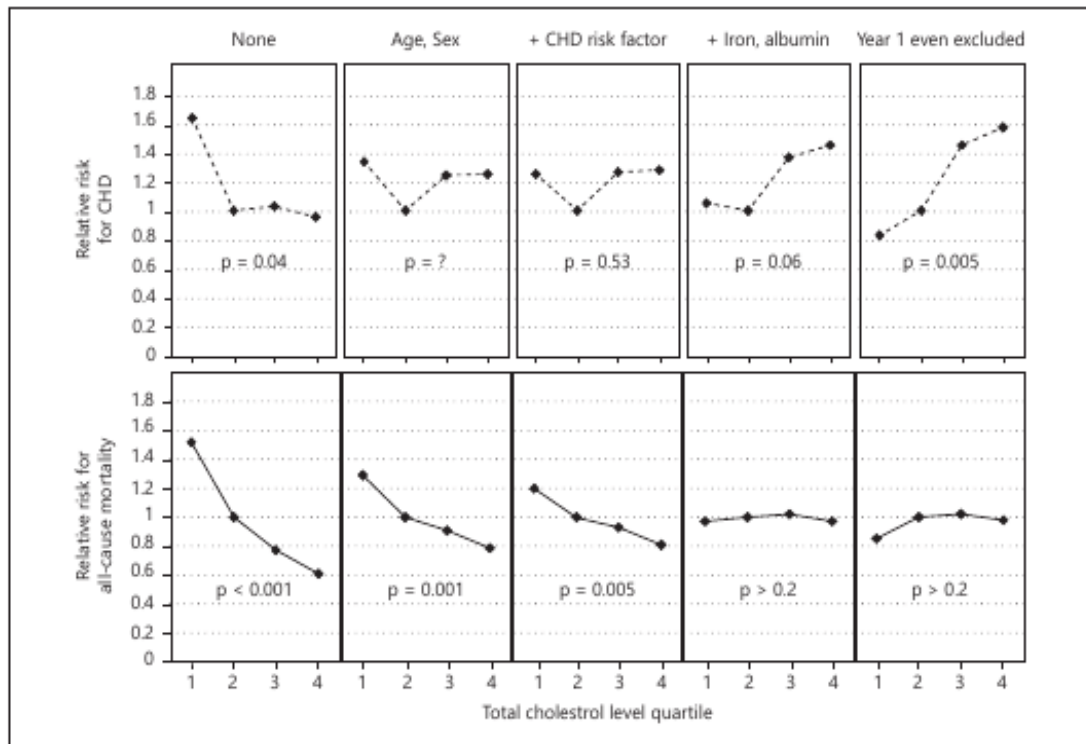
À première vue, les deux figures sont très différentes l'une de l'autre. Sans tenir compte du sexe, la mortalité toutes causes confondues dans le groupe ayant les taux de cholestérol total les plus élevés ( $\geq 6.71$  mmol/l,  $\geq 260$  mg/dl) n'est plus significativement plus élevée que dans le groupe de référence pour les hommes ou les femmes. Il devient clair que la fig. 5-1 souligne les effets apparemment défavorables du cholestérol, alors que notre fig. 5-2 ne le fait pas.

Dans une étude distincte menée par l'un des auteurs (Y.O.), les taux d'albumine sérique ont été associés positivement aux taux de cholestérol total sur plusieurs générations dans un échantillon de plus de 200 000 participants[5]. Comme le foie est le seul organe qui synthétise l'albumine et est pratiquement le seul qui synthétise le cholestérol, avec la synthèse des deux fortement dépendants de la nutrition, il n'est pas surpre-

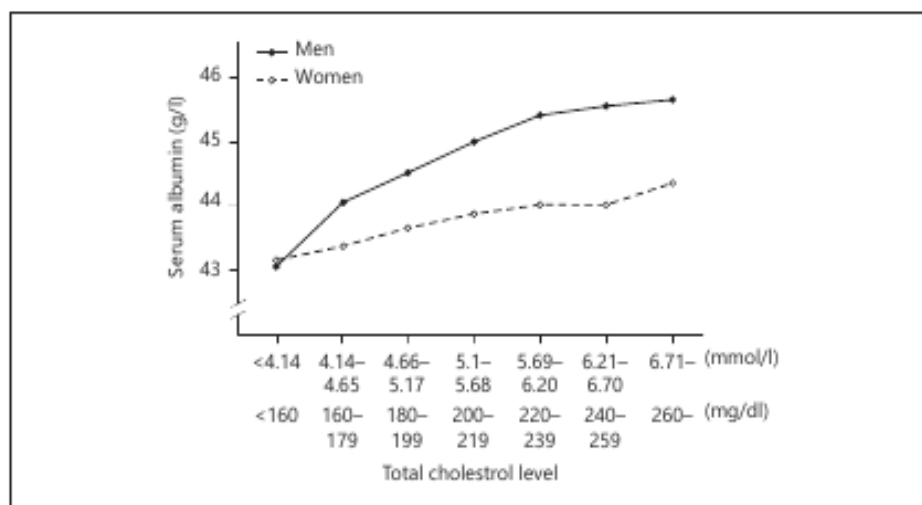
nant que les taux de cholestérol sérique correspondent bien avec ceux de l'albumine. Ainsi, l'ajustement effectué dans la ND80-17.3 pour l'albumine (un facteur de risque négatif pour la mortalité toutes causes confondues) annule les aspects positifs du cholestérol total (ou cholestérol LDL). Cet ajustement est un excellent exemple de surajustement dans le calcul épidémiologique. En fait, Corti et al. ont montré comment, grâce à une série d'ajustements analytiques, une relation négative entre les taux de cholestérol et la mortalité liée à la coronaropathie pouvait être modifiée pour devenir positive[6]. Comme le montre la fig. 5-3, le plus grand changement dans la corrélation se produit lorsque les données sont ajustées pour les taux sériques d'albumine / Fe.

Comme l'ensemble des données de la ND80-17.3 n'est pas disponible en entier, nous n'avons pas été en mesure de redessiner la figure 5-2 sans l'ajustement original des niveaux d'albumine. Cependant, en montrant la corrélation entre les taux de cholestérol total sérique et d'albumine chez les hommes et les femmes participant au ND80-17.3 de la figure 5-4, nous pouvons donner une idée de la façon dont les données originales ont été déformées dans le rapport ND80-17.3. Les taux d'albumine sérique (ajustés selon l'âge) et les taux de cholestérol total sont magnifiquement corrélés dans la ND80-17.3. Pourtant, aucune autre étude épidémiologique japonaise à grande échelle n'a tenu compte de l'albumine dans le calcul de la relation entre le taux de cholestérol et la mortalité par coronaropathie coronarienne. En effet, si aucun ajustement pour l'albumine n'avait été fait dans la ND80-17.3, la hauteur de la barre pour les taux de cholestérol les plus élevés ( $\geq 6.71$  mmol/l,  $\geq 260$  mg/dl) dans la figure 5-2 aurait été inférieure et celle pour les taux les plus bas aurait été supérieure.

Comparativement au groupe de référence illustré à la figure 5-2, la mortalité toutes causes confondues des participants ayant les taux de cholestérol les plus faibles ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl) était de 1,21 (intervalle de confiance à 95 %[IC], 1,01-1,45) chez les hommes et 1,26 (0,99-1,60) chez les femmes (1). Il est donc raisonnable d'imaginer que la mortalité toutes causes confondues chez les participants ayant les taux de cholestérol les plus faibles, après ajustement pour le sexe, se situerait entre ces deux valeurs de 1,21 et 1,26. Toutefois, ce n'est pas le cas. La mortalité calculée ajusté pour le sexe s'est avéré être de 1,19 (1,03-1,37)[1], ce qui semble plus sûr que pour les hommes ou les femmes seulement. On sait que ce genre de résultat absurde se produit lorsque quelques conditions sont remplies[7] ; dans ce cas, l'ajustement pour le sexe n'est pas du tout approprié. En fin de compte, donc, le cholestérol n'est pas dangereux au Japon, comme il ne l'est probablement nulle part dans le monde.



**Fig. 5-3.** Risques relatifs de mortalité par coronaropathie (MCV) (panneau supérieur) et toutes causes confondues (panneau inférieur) en fonction du quartile de cholestérol total chez les personnes âgées, à titre d'exemple des effets des facteurs d'ajustement dans l'analyse[6]. Les hommes et les femmes de trois communautés d'Amérique ( $n = 4\,066$ , âgés de  $> 65$  ans) ont été suivis pendant 5 ans. Les mesures de référence ont été effectuées en 1988. On peut constater que la corrélation entre la mortalité (des cardiopathies coronariennes) et le taux de cholestérol total passe de négative à positive grâce à une série d'ajustements analytiques. Quartiles de taux de cholestérol total: 1 =  $\leq 4,15$  mmol/l,  $\leq 160$  mg/dl, 2 = 4,16–5,19, 161–200, 3 = 5,20–6,19, 201–240, 4 =  $\geq 6,20$ ,  $\geq 241$ . Les panneaux supérieur et inférieur sont extraits des figures 11 et 15, respectivement, de *Cholesterol Guidelines for Longevity*, 2010[19].



**Fig. 5-4.** Taux d'albumine moyen ajusté sur l'âge en fonction du taux de cholestérol total au départ: étude NIPPON DATA80[1]. Voir la légende de la Fig. 5-1 pour les détails de l'étude NIPPON DATA80

(période de suivi, 17,3 ans). Les taux d'albumine ajustés selon l'âge sont présentés pour sept catégories de cholestérol total. Tous les DS dans ces catégories se situaient entre 2,3 et 2,9 g/l, mais ne sont pas représentés ici pour des raisons de simplicité. Parce que le niveau d'albumine est associé à la longévité, un ajustement pour l'albumine diminue mathématiquement les aspects positifs du cholestérol. Voir le texte pour plus de détails. Hommes et femmes,  $p < 0,001$  (analyse de la covariance).

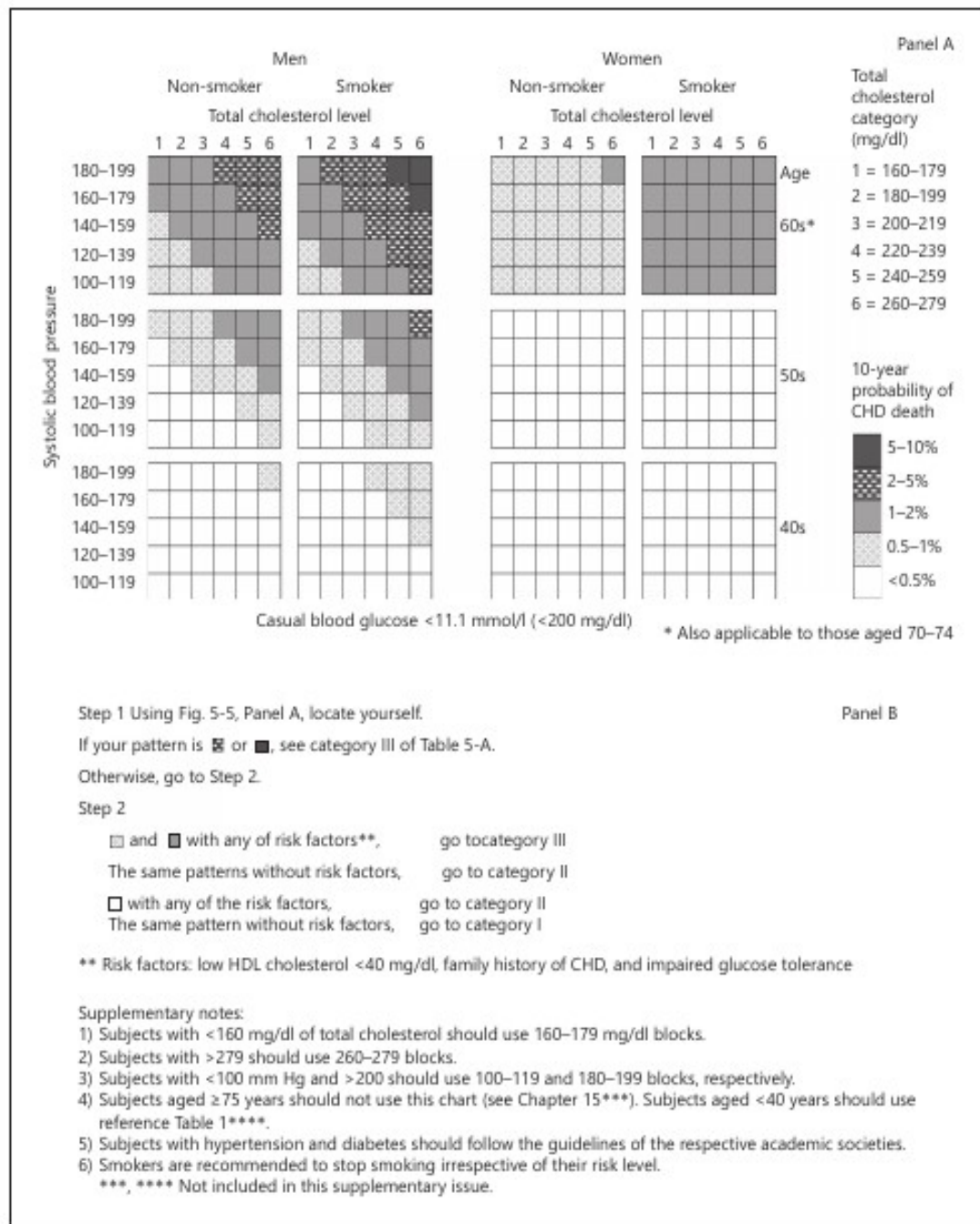
Troisièmement, la série d'études NIPPON DATA80 comprenait une proportion plus élevée de participants atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF) que dans la population générale japonaise[8], ce qui exagère le risque que pose le cholestérol total. L'un des mérites de la réalisation d'études épidémiologiques à grande échelle sur les maladies circulatoires dans une seule région est que le ratio des participants atteints de HF par rapport à l'ensemble des participants approche 0,2 %, c'est-à-dire la proportion de HF dans la population générale. En théorie, il serait de 0,2 % si tous les résidents d'une région participaient à une telle étude. En d'autres termes, les études multidisciplinaires sont susceptibles d'avoir plus de participants atteints de HF, surtout lorsqu'elles sont planifiées pour des maladies circulatoires - comme l'était NIPPON DATA80 qui indique clairement dans le nom de l'étude son objectif axé sur les maladies circulatoires[9] - car les participants atteints de HF sont plus susceptibles de participer à ces études que ceux sans HF. NIPPON DATA80 a également recruté des participants de 300 districts à travers le Japon, ce qui signifie qu'il n'y avait en moyenne que 35 participants dans chaque district. Bien que les résultats de NIPPON DATA80 puissent être exempts d'un biais lié à la région, ils peuvent avoir un biais important par rapport à la proportion de participants atteints de HF. Les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale pourraient avoir été sélectionnées initialement et encouragées à demeurer dans la cohorte en raison de leur taux élevé de cholestérol. Cela aurait été faisable pour les directeurs d'études responsables d'un district parce que le nombre de participants dans chaque district était plutôt faible. En fait, l'existence de tels participants ayant un taux de cholestérol élevé est mentionnée dans un rapport du NIPPON DATA80[9] (p.269) : « *La valeur médiane[du cholestérol total chez tous les participants] est naturellement inférieure à la valeur moyenne ; on suppose que certains participants ayant des taux ex-trop élevés sont présents parmi nos participants* » (notre traduction). Les différences exactes entre les valeurs moyennes et les valeurs de médian sont de 3 et 2 mg/dl (0,078 et 0,052 mmol/l) chez les hommes et les femmes dans la cinquantaine, respectivement ([9], tableau 2, p.280). Par rapport à la population générale, ces différences sont près de 3 fois plus élevées chez les hommes et environ 1,5 fois plus élevées chez les femmes. Plus précisément, les différences chez les

hommes âgés de 50 à 54 ans et de 55 à 59 ans sont respectivement de 1,5 et 0,6 mg/dl (0,038 et 0,016 mmol/l) et celles des femmes du même âge sont respectivement de 1,9 et 0,8 mg/dl (0,049 et 0,021 mmol/l) (données non publiées pour environ 57 000 hommes et 41 000 femmes de 20 à 80 ans, selon le Y.0). On estime raisonnablement que la proportion de participants atteints de HF déclarés dans NIPPON DATA80 est trois fois plus élevée que dans la population générale chez les participants masculins et 1,5 fois plus élevée chez les participantes. Cette proportion plus élevée d'HF dans la cohorte à l'étude explique admirablement pourquoi la mortalité toutes causes confondues augmente de façon significative dans le groupe où le taux de cholestérol est le plus élevé dans la figure 5-1 ou augmente de façon insignifiante dans la figure 5-2.

## **5.2 Les principaux chiffres et tableaux des lignes directrices du JAS 2012 sont en grande partie tirés des résultats de NIPPON DATA80.**

La figure la plus importante de JASG2012 (figure 2 et figure 7 identique dans JASG2012, chapitres 1 et 4, respectivement[10]) est représentée ici comme fig. 5-5. La figure 5-5 illustre le risque absolu de décès par coronaropathie selon les facteurs de risque suivants : sexe, tabagisme, âge, tension artérielle systolique et taux de cholestérol total. Les gens peuvent d'abord trouver leur couleur de risque (en fait, le risque de couleur gris foncé à blanc dans ce numéro supplémentaire) dans le panneau A de la figure, puis passer au panneau B pour trouver leur catégorie de traitement, et enfin passer au tableau 5-A (qui représente le tableau le plus important dans JASG2012, tableau 2 et tableau identique 13 dans JASG2012, chapitres 1 et 4, respectivement[10]) pour trouver leur objectif thérapeutique des lipides sériques. Si l'on met de côté pour l'instant la pertinence du traitement de la dyslipidémie, ce système est apparemment capable de catégoriser les patients atteints de dyslipidémie. Malheureusement, la fig. 5-5 présente quelques problèmes fondamentaux.

La figure 2 (et la figure 7) du JASG2012 (fig. 5-5) sont extraites de deux graphiques qui apparaissent dans l'un des rapports NIPPON DATA80, dont la période de suivi était de 19 ans (ci-après ND80-19)[11]. La partie relative aux hommes dans les deux tableaux de la ND80-19 est représentée sur la figure 5-6. Selon la ND80-19, l'analyse finale a été effectuée à partir des données de 9 353 participants, 4 098 hommes (âge moyen, 50,3 ans) et 5 255 femmes (âge moyen, 50,8 ans). Il y a eu 132 décès par coronaropathie (67 hommes et 65 femmes) enregistrés au cours de la période de suivi de 19 ans. En raison d'un manque d'information détaillée sur ces 132 décès par coronaropathie et de certains renseignements de base sur tous les



**Fig. 5-5.** Diagramme de risque absolu de coronaropathie, recréé à partir des figures identiques 2 et 7 des lignes directrices JAS de 2012[10] (avec l'autorisation de la Société japonaise d'athérosclérose, avec de légères modifications). Les lecteurs peuvent d'abord trouver leur tonalité de risque (gris foncé à blanc) dans le panneau A, puis accéder au panneau B pour trouver leur catégorie de traitement, et enfin au tableau 5-A ci-dessous pour trouver leur objectif de traitement des lipides sériques. Au total, 9 353 participants ont été suivis pendant 19 ans et il y a eu 132 décès par cardiopathie congénitale au cours du suivi. Le risque absolu de décès par coronaropathie a été calculé en fonction du sexe, du statut tabagique, de l'âge, de la tension artérielle systolique et du taux de cholestérol total. Voir le texte pour plus de détails. Taux de cholestérol (mmol/l) 1 à 6 : 1 = 4,14-4,64, 2 = 4,65-5,16, 3 = 5,17-5,68, 4 = 5,69-6,20, 5 = 6,21-6,71, 6 = 6,72-7,23. (Refait avec la permission de l'éditeur; traduit.)

**Tableau 5-A.** *Tableau 13 de JASG2012: Objectif de traitement pour les lipides en fonction du niveau de risque[10]*

| Principal treatment                                                                 | Category                               | Treatment goals of lipids, mg/dl (mmol/l) |                 |               |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|---------------|---------------------|
|                                                                                     |                                        | LDL cholesterol                           | HDL cholesterol | Triglycerides | non HDL cholesterol |
| <b>Primary prevention:</b><br>Improve lifestyle first, then consider drug treatment | Category I                             | <160 (4.14)                               |                 |               | <190 (4.91)         |
|                                                                                     | Category II                            | <140 (3.62)                               |                 |               | <170 (4.40)         |
|                                                                                     | Category III                           | <120 (3.10)                               | ≥40 (1.03)      | <150 (1.69)   | <150 (3.88)         |
| <b>Secondary prevention:</b><br>Consider both lifestyle change and drug treatment   | Past history of coronary heart disease | <100 (2.59)                               |                 |               | <130 (3.36)         |

LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein

**Supplementary notes:**

1. Refer to Chapter 9\* for familial hypercholesterolemia.
2. Refer to Chapter 15\* for subjects aged ≥75 years.
3. Refer to reference table 1\* for young subjects and other subjects with low risk.
4. The listed values above are only goals to strive for.
5. The goal for LDL cholesterol may be set 20–30% below the starting level.
6. The goal for non-HDL cholesterol is the secondary goal after reaching the goal of LDL cholesterol levels in patients with hypertriglyceridemia. Non-HDL cholesterol should be used when triglyceride levels are ≥400 mg/dl or when blood is sampled after a meal.
7. In any category, the principal goal to reach is lifestyle improvement.
8. In category I, drugs are administered only when LDL cholesterol levels are ≥180 mg/dl (4.65 mmol/l)

Comments from the present authors: Diet and lifestyle improvement can decrease total cholesterol only a few percent. Thus, JASG2012 does little more than recommend drug treatment from the outset. \* Chapters 9 and 15, and reference table 1 are not shown here. (Translated and remade with permission from the publisher.)

participants dans le rapport ND80-19[11], nous faisons référence à deux documents NIPPON DATA80 précédents, ND80-17.3[1] et ND80-13.2[12], qui ont essentiellement suivi la même cohorte. ND80-17.3 a enregistré 128 décès par coronaropathie (65 hommes, 63 femmes) en 17,3 ans, soit seulement 4 de moins (2 hommes, 2 femmes) que ND80-19 en 19 ans. Par conséquent, il est raisonnable de penser que certaines données pertinentes de la ND80-17.3 ont été utilisées pour remplacer les données manquantes de la ND80-19, bien qu'il faille noter que le nombre de participants des cohortes ND80-17.3 et ND80-13.2 était légèrement inférieur (n = 9 216, 4 035 hommes, 5 181 femmes) à celui de la ND80-19 (n = 9 353). Cependant, nous n'examinons pas cette différence dans le nombre de participants parce qu'elle est faible et non pertinente pour la discussion qui suit. De plus, comme le cholestérol n'est pas du tout un facteur de risque de décès par coronaropathie chez les femmes (fig. 5-5, à droite), nous nous concentrons uniquement sur les données masculines de la série NIPPON DATA80 dans le nouvel examen suivant de la figure et du tableau les plus importants dans JASG2012.

Les cartes originales montrant le risque absolu de décès par coronaropathie dans la ND80-19 incluaient deux groupes à risque plus élevé, les participants âgés de 70 à 79

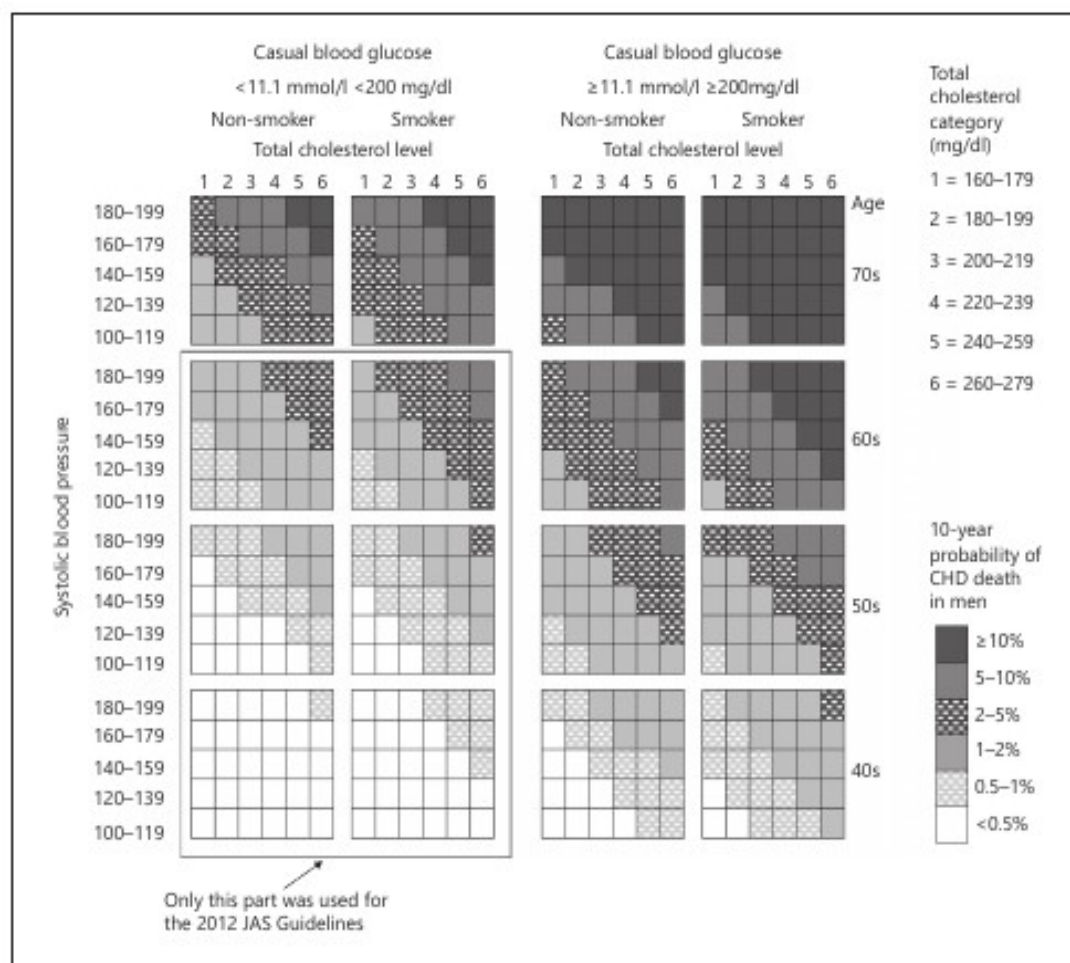


ans et les participants atteints de diabètes[11]. Cependant, ces deux groupes ne sont pas inclus dans la figure 2, la carte du risque absolu de coronaropathie, du JASG2012 (Fig. 5-5 et 5-6). Comme le montre la figure 5-5, il existe cinq niveaux de risque indiqués par cinq tons différents (du gris foncé au blanc) et quatre limites chez les hommes. Commençons donc notre réexamen en vérifiant si la répartition des hommes en cinq groupes à risque est fondée ou non sur des données probantes.

Le nombre de décès par coronaropathie dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans peut être estimé à environ 23. Il est à noter que le groupe de participants ayant une glycémie élevée occasionnelle  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl ; défini comme diabète) n'est pas inclus dans la figure 5-5. Ce groupe de participants atteints de diabète représentait 1,61 % de tous les hommes[11]. Si nous supposons que le risque de décès par coronaropathie était environ 5 fois plus élevé chez les participants atteints de diabète que chez ceux qui n'en sont pas atteints, le nombre de décès par coronaropathie dans ce groupe diabétique (s'il se limite aux participants âgés de moins de 70 ans) est probablement au moins 3 (voir figure 5-7 pour une compréhension facile et Annexe 1 pour le calcul détaillé). De plus, les décès par coronaropathie dans le groupe présentant les taux de cholestérol les plus faibles ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl,  $n = 10$ , voir tableau 5-B) de la ND80-17,3 ont également été exclus de la figure 5-5. Comme 4 décès appartenaient au groupe d'âge  $\geq 70$  ans, 6 autres décès par coronaropathie ( $10 - 4 = 6$ , voir annexe 1) ont probablement été exclus de la figure 5-5.

Par conséquent, la figure 5-5 est créée sur la base de 35 décès par coronaropathie seulement[33 (65-23-3-3-6) + 2 (différence dans les décès par coronaropathie entre ND80-19 et ND80-17.3)]. Pourtant, il y a 180 boîtes avec cinq tons différents de risque de mortalité par coronaropathie, et la différence de mortalité entre le plus élevé (gris foncé) et le plus faible (blanc) est  $> 10$  fois supérieure. Cela soulève la question de savoir comment quatre frontières peuvent être tracées entre 180 cases avec seulement 35 morts. Mais ce n'est pas la fin de l'histoire.

Les détails sur les 67 décès par coronaropathie chez les hommes dans ce tableau (fig. 5-5) ne sont pas disponibles dans ND80-19[11]. Toutefois, les données pour 65 des 67 décès par coronaropathie chez les hommes sont disponibles dans le document ND80-17.3[1]. Le tableau 5-B montre ces 65 décès par coronaropathie selon le taux de cholestérol total. La classe de cholestérol 6 de la ND80-17,3 (la classe la plus élevée de  $\geq 260$  mg/dl,  $\geq 6,72$  mmol/l avec une moyenne de strate de 282 mg/dl, 7,30 mmol/l ; aucune limite supérieure) n'a enregistré que 3 décès (ND80-17,3).



**Fig. 5-6.** Tableau d'évaluation du risque de probabilité de décès par maladie coronarienne chez 10 ans: étude NIPPON DATA80[11]. La probabilité de décès sur 10 ans a été calculée en fonction d'une évaluation du risque individuel basée sur le sexe, l'âge, la tension artérielle systolique, le cholestérol total sérique, la glycémie et le tabagisme. Seules les données incluses dans le cadre gris gras ont été utilisées pour créer la figure la plus importante des lignes directrices de la JAS de 2012. Notez que le nombre de décès par cardiopathie congénitale sur le côté droit (participants diabétiques) n'est que de 4 ou 5 (voir le texte pour plus de détails). Catégories de niveaux de cholestérol 1 à 6 (mmol/l): 1 = 4,14–4,64, 2 = 4,65–5,16, 3 = 5,17–5,68, 4 = 5,69–6,20, 5 = 6,21–6,71, 6 = 6,72–7,23. (Refait avec la permission de l'éditeur, avec de légères modifications.)

Le taux de cholestérol le plus élevé de la figure 5-5 se situe entre 260 et 279 mg/dl (6,72 et 7,23 mmol/l), ce qui signifie que la moyenne de la strate se situe en dehors de cette plage ; en d'autres termes, au moins un décès n'est pas inclus dans cette plage et est localisé dans une classe supérieure à la classe 6 du cholestérol dans la figure 5-5, ne laissant que 2 morts au maximum en classe 6. La partie importante de la figure 5-5 concernant les classes de cholestérol 4, 5 et 6 n'a enregistré que 9, 7 et  $\leq 2$  décès, respectivement, chez les hommes (voir tableau 5-B). Il y a jusqu'à 30 boîtes dans chaque classe de cholestérol. Bien qu'il faille peut-être ajouter deux autres décès à certaines

**Tableau 5-B.** Nombre de décès et de ratios de risque ajustés multivariés pour la mortalité par maladie coronarienne chez l'homme : étude NIPPON DATA80[1]

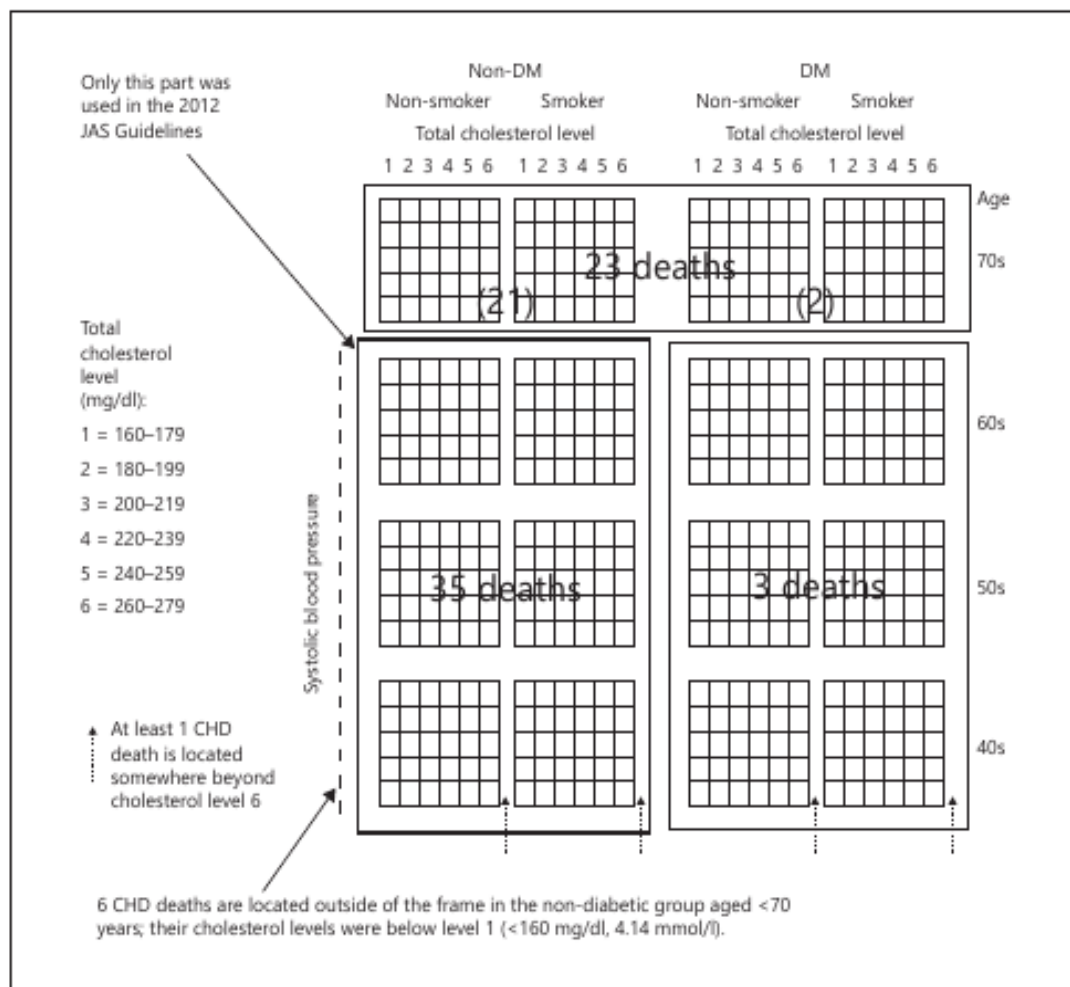
| Cholesterol class shown in the chart (fig. 5-5)                            | Not shown in the chart*      | 1                                   | 2                                   | 3                                   | 4                                   | 5                                   | 6                                |       |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------|
| Baseline serum total cholesterol levels with stratum mean (mmol/l) (mg/dl) | <4.14<br>3.74<br><160<br>144 | 4.14–4.65<br>4.39<br>160–179<br>169 | 4.66–5.17<br>4.91<br>180–199<br>190 | 5.18–5.68<br>5.41<br>200–219<br>209 | 5.69–6.20<br>5.90<br>220–239<br>228 | 6.21–6.71<br>6.41<br>240–259<br>247 | ≥6.72**<br>7.30<br>≥260**<br>282 | Total |
| No. of persons                                                             | 851                          | 1,000                               | 937                                 | 648                                 | 354                                 | 167                                 | 78                               | 4,035 |
| No. of CHD deaths                                                          | 10                           | 12                                  | 12                                  | 12                                  | 9                                   | 7                                   | 3                                | 65    |
| Hazard ratio                                                               | 1.07                         | 1.00                                | 1.21                                | 2.11                                | 2.17                                | 3.74                                | 3.77                             |       |
| 95% confidence interval                                                    | 0.46, 2.51                   |                                     | 0.54, 2.71                          | 0.92, 4.84                          | 0.89, 5.25                          | 1.44, 9.76                          | 1.02, 13.9                       |       |

A total of 4,035 men aged ≥30 years were followed for a period of 17.3 years and 65 CHD deaths were registered. Essentially the same data were used for the chart in JASG2012 (fig. 5-5). However, 2 more deaths were added while followed for up to 19 years (and/or while the number of men starting in the cohort increased from 4,035 to 4,098). Deaths in the following groups were excluded from the chart in JASG2012: group of participants aged ≥70 years (about 23 deaths), group of participants with diabetes (about 3 deaths), and group of participants with baseline cholesterol levels <4.14 mmol/l (<160 mg/dl; n = 10). \* Data in this column were excluded from the NIPPON DATA80 chart (fig. 5-6). \*\* Different from fig. 5-5 and 5-6, there are no upper limits here. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

classes (la différence entre 67 et 65), le nombre réel de décès indiqué pour les hommes (fig. 5-5) devrait être réduit de près de 40 % parce qu'environ 26 décès par coronaropathie chez les hommes sont inclus dans le groupe des personnes âgées et/ou diabétiques qui ne figurent pas dans le tableau, comme indiqué précédemment.

Nous continuerons en regardant le tableau original dont dérive la fig. 5-5 (voir fig. 5-6). Ce tableau contient le taux absolu de mortalité par coronaropathie chez les hommes, tant chez les personnes âgées de 70 ans et plus que chez les personnes atteintes de diabète. Le diabète sucré a été défini comme une concentration sérique de glucose ≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l) dans la ND80-19[11]. Le côté droit de ce graphique montre la mortalité chez les participants atteints de diabètes.

Pour que l'histoire soit courte, nous présentons simplement les résultats ici. Seuls 5 décès sont notés dans la partie droite du tableau pour les participants atteints de diabète (fig. 5-6, voir annexe 1). Il y a 6 niveaux (gris foncé à tons blancs) de mortalité par coronaropathie sur 10 ans avec 5 limites dans la partie droite. La différence de probabilité entre la probabilité la plus élevée (≥10 %) de décès par coronaropathie sur 10 ans et la plus faible (<0,5 %) est >20. Néanmoins, il n'y a eu que 5 morts dans cette partie. Alors, comment les auteurs du ND80-19 ont-ils dessiné le graphique en premier lieu ? La réponse est que c'est uniquement par calcul mathématique, dont la méthode est donnée à l'annexe 2 à la fin de cette section.

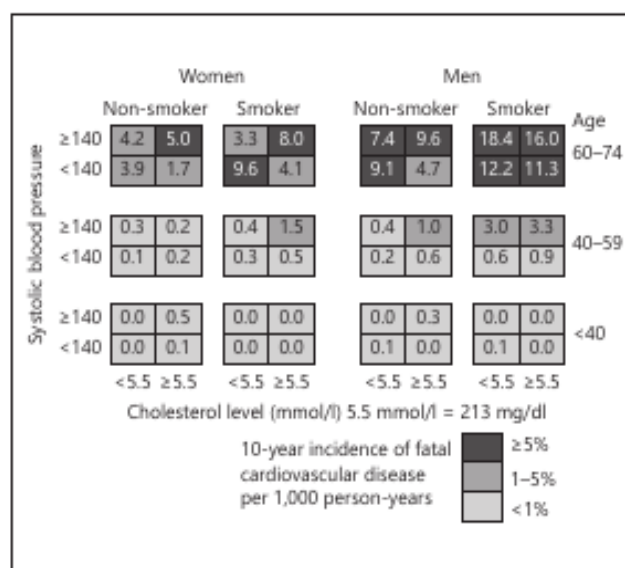


**Fig. 5-7.** Nombre de décès par maladie coronarienne chez l'homme, estimé d'après la série d'articles NIPPON DATA80. Voir la légende de la figure 5-6 pour une explication de cette figure. Notez que le graphique NIPPON DATA80 pour les hommes a été créé à partir de seulement 67 décès par cardiopathie congénitale. La partie utilisée pour les directives JAS de 2012 ne contenait que 35 décès par cardiopathie congénitale. Dans le groupe du diabète, il y a eu 5 décès (3 dans la tranche d'âge des 40 à 60 ans et 2 dans la tranche d'âge des 70). Dans un souci de simplicité, les 23 décès par cœur dans la tranche d'âge des 70 ans comprennent 4 décès dans la tranche d'âge des 80 ans (voir annexe 1). Voir aussi le texte pour l'explication.

Nous aimerions simplement ajouter deux brefs commentaires sur le JASG2012 à la fin de cette section. (1) JASG2012 dépend exclusivement de NIPPON DATA80 pour décider de la probabilité de décès par coronaropathie sur 10 ans. (2) Les lignes directrices JAS 2007 incluaient l'ensemble du graphique (fig. 5-6) dans leur section des données de référence, mais le JASG2012 n'en utilisait qu'une partie.

Enfin, pour conclure sur l'importance d'une présentation précise des données, nous aimerions montrer à quoi elles peuvent ressembler lorsque les scientifiques présentent leurs résultats de façon modeste. Lorsque nous comparons la figure 5-6 de NIPPON

DATA80 et la figure 5-8 d'une étude norvégienne, nous voyons une représentation plus modérée du risque dans cette dernière. Petursson et al. ont montré l'association entre le cholestérol total et la mortalité par cause dans une cohorte norvégienne qu'ils ont suivie pendant 10 ans dans l'étude de santé Nord-Trøndelag (HUNT 2, 1996-1997[13] ; voir chapitre 1). Au cours de l'étude, 2 490 décès (1 447 hommes, 1 043 femmes) ont été enregistrés, 776 de maladies cardiovasculaires (486 hommes, 290 femmes) et 347 de cardiopathies ischémiques (IHD ; 231 hommes, 116 femmes). Chez les femmes, le cholestérol a une association inverse avec la mortalité toutes causes confondues (voir fig. 1-5 au chapitre 1). Le grand nombre de décès dus aux maladies cardiovasculaires et à l'IHD ainsi que le petit nombre de trames indiquant le niveau de risque dans HUNT 2 (un dixième de celles utilisées dans NIPPON DATA80) créent un contraste frappant avec NIPPON DATA80.



**Fig. 5-8.** Une présentation modeste des résultats scientifiques : étude HUNT 2, Norvège[13]. La mortalité par maladie cardiovasculaire sur 10 ans a été calculée à l'aide des modèles de risque proportionnel de Cox. Au total, 52 087 Norvégiens âgés de 20 à 74 ans ne présentant aucune maladie cardiovasculaire établie au départ (HUNT 2, 1995-1997) ont été suivis pour une mortalité par cause sur une période de 10 ans. Il y a eu 776 décès dus à une maladie cardiovasculaire (486 hommes et 290 femmes) et à 347 décès dus à une cardiopathie ischémique (231 hommes et 116 femmes). L'association entre le cholestérol total et la mortalité toutes causes confondues est illustrée à la Fig. 1-5. Voir le texte pour plus de détails. (Refait avec la permission de l'éditeur, avec de légères modifications.)

## Appendice 1 : Calcul du nombre de décès par coronaropathie

*Nombre de décès par coronaropathie chez les hommes âgés ≥70 Années*

Le rapport NIPPON DATA80 (ND80-19) qui contient le tableau original (montré ici comme fig. 5-6)[11] ne contient aucune information sur la répartition par âge des participants. Cependant, un autre article de NIPPON DATA80 (ND80-13.2)[12] qui a suivi essentiellement la même cohorte (4035 hommes, 5181 femmes) donne un graphique de la distribution par âge. Selon ce tableau de répartition, le nombre de participants de sexe masculin âgés de 70 à 79 ans et de 80 à 89 ans est de 323 et 60, respectivement, pour un total de 383. Le rapport entre les décès par coronaropathie et les décès toutes causes confondues peut être estimé à 0,066 à partir des tableaux 2 et 3 de la ND80-17,3[1]. Près de 100 % des participants âgés de 80 à 89 ans ( $n = 60$ ) et environ 90 % de ceux âgés de 70 à 79 ans sont probablement décédés pendant les 19 années du suivi. Étant donné que les décès par coronaropathie représentaient environ 0,066 des décès toutes causes confondues, le nombre de décès par coronaropathie dans ces deux groupes d'âge est estimé à 4 dans le groupe des 80 à 89 ans et à 19 dans le groupe des 70 à 79 ans (pour un total de 23 décès).

#### *Nombre de décès par coronaropathie chez les hommes diabétiques*

Le diabète sucré a été défini comme une concentration sérique occasionnelle de glucose de  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11.1$  mmol/l) dans la ND80-19[11]. La prévalence du diabète sucré était de 1,61 % chez les hommes (ND80-19). Soixante-sept décès par coronaropathie ont été enregistrés (ND80-19), et le risque de coronaropathie est probablement multiplié par 5 au plus chez les patients diabétiques. Par conséquent, le nombre de décès par coronaropathie chez les participants diabétiques de la ND80-19 peut être estimé à  $5[67 \times 0,0161 \times 5 / (0,9839 + 0,0161 \times 5)]$ . Comme le pourcentage de décès par coronaropathie dans le groupe d'âge  $\geq 70$  est de 34 % (23/67, voir ci-dessus), le nombre de décès par coronaropathie dans le groupe du diabète  $< 70$  est de 3 ( $5 \times 0,66$ ).

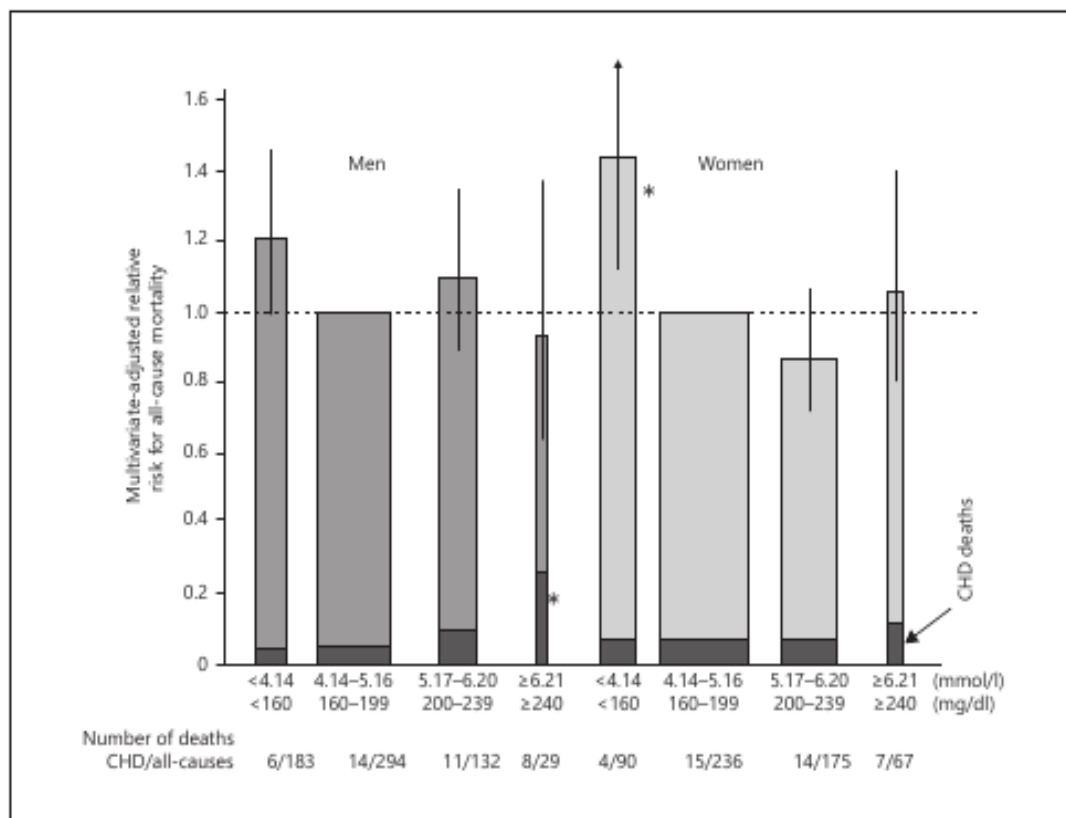
Le nombre de décès par coronaropathie dans le groupe présentant les taux de cholestérol les plus faibles ( $< 4,14$  mmol/l,  $< 160$  mg/dl) était de 10 (voir tableau 5-B). Le ratio des décès par coronaropathie dans le groupe d'âge  $\geq 70$  dans la ND80-17,3 était de  $23/65 = 0,354$ . Si ce rapport était également le cas pour le groupe dont le taux de cholestérol est inférieur à 4,14 mmol/l (160 mg/dl), 4 de ces 10 décès seraient considérés comme appartenant au groupe d'âge des 70 ans. Nous supposons que le nombre de cas de diabète dans ces 10 cas ( $< 4,14$  mmol/l) était inadmissible parce que le nombre de participants atteints de diabète sucré était si faible.

## **Appendice 2 : Dessiner le graphique de la Fig. 5-6 mathématiquement**

Le risque absolu de coronaropathie a été calculé par le NIPPON DATA80 Study Group[14] à l'aide du modèle de risque proportionnel de Cox. On calcule d'abord la probabilité de survie à 10 ans d'une personne standard qui a des valeurs moyennes pour chaque élément mesuré (c.-à-d. tension artérielle, taux de cholestérol, diabétique ou non, fumeur ou non et âge). La probabilité a été calculée à 0,9974 dans le cas du ND80-19. Lors du calcul de la probabilité pour certaine personne, la différence (D) de chaque élément par rapport à la moyenne est calculée et ensuite  $\sum$  (D multiplié par le coefficient de régression de l'item) est calculé pour tous les items, ce qui donne la probabilité de survie à  $0,9974^{\text{Exp } \Sigma}$ . La probabilité de décès est exprimée par la différence de 1,0000 ( $1,0000 - 0,9974 \text{ Exp } \Sigma$ ). Cette méthode de calcul permet d'évaluer mathématiquement la probabilité de décès, même s'il n'y a que quelques décès dans le groupe diabète mellitus. Le problème est que ni les valeurs de p ni les IC à 95 % ne sont indiquées dans la ND80-19 ou dans l'article expliquant la méthode de calcul[14].

### **5.3 Relation entre la mortalité cardiovasculaire et le cholestérol dans l'étude NIPPON DATA80**

Dans cette section, nous décrivons quelques autres résultats importants des études NIPPON DATA80. L'un des premiers et des plus importants journaux de langue anglaise présentant NIPPON DATA80 est le ND80-13.2 mentionné ci-dessus, qui a été publié en 2003[12]. Au cours des 13,2 années de suivi, 1 206 décès ont été enregistrés parmi 9 216 participants communautaires sans antécédents de maladie cardiovasculaire. Parmi ces décès, 462 étaient dus à des maladies cardiovasculaires et 79 à des coronaropathies. Des taux élevés de cholestérol total ( $>6,21$  mmol/l,  $>240$  mg/dl) ont été associés à une mortalité par coronaropathie significativement élevée chez les hommes (risque relatif[RR] : 4,76, IC 95 % : 1,91-11,9) mais pas chez les femmes. Les taux de cholestérol n'étaient pas associés à la mortalité par accident vasculaire cérébral total ; cependant, des taux de cholestérol faibles ( $<4,14$  mmol/l,  $<160$  mg/dl) étaient associés à la mortalité par hémorragie cérébrale (RR : 2,70, IC 95 % : 1,09-6,68). De plus, la mortalité par cancer du foie était la plus élevée chez les niveaux les plus faibles ( $<4,14$  mmol/l,  $<160$  mg/dl) si les deux sexes étaient associés (RR : 2,40, IC à 95 % : 1,11-5,18, comparativement au groupe de référence de 4,14-5,16 mmol/l, 160-199 mg/dl) (voir aussi la figure 2-16 du chapitre 2 qui montre les résultats tardifs de la mortalité par maladie du foie à 17,3 ans dans l'étude ND80-17,3[1]).



**Fig. 5-9.** Risque relatif ajusté multivarié de mortalité toutes causes confondues en fonction du taux de cholestérol total : étude NIPPON DATA80, 13,2 années de suivi[12]. Au total, 9 216 participants vivant dans la communauté âgés de 30 ans et plus ont été suivis sur une période de 13,2 ans et 1 206 décès ont été enregistrés. Parmi ceux-ci figuraient 79 décès dus à une maladie coronarienne. Les risques relatifs ont été ajustés en fonction de l'âge, de l'albumine sérique, de l'indice de masse corporelle, de l'hypertension, du diabète, du tabagisme et de la consommation d'alcool. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. Les colonnes noires représentent les risques relatifs de décès par MCV. La hauteur d'une colonne de coronaropathie est proportionnelle au rapport entre le nombre de décès par cardiopathie congénitale et le nombre de décès toutes causes confondues. \* Significativement différent du groupe de référence (4,14–5,16 mmol/l, 160–199 mg/dl).

La figure 5-9 montre les associations entre les taux de cholestérol total et la mortalité toutes causes confondues et coronarienne dans la ND80-13.2. Le RR significativement plus élevé pour la mortalité par coronaropathie chez les hommes (barre noire marquée d'un astérisque) suggère la présence d'un nombre plus élevé que d'habitude de participants atteints d'HF dans la cohorte NIPPON DATA80. Quoi qu'il en soit, la figure 5-9 ne soutient pas du tout l'idée que plus le taux de cholestérol est bas, mieux c'est. De plus, le RR de ce chiffre a été calculé en tenant compte de la concentration d'albumine, qui a servi à réduire - de façon injustifiable, à notre avis - le bon aspect du cholestérol.



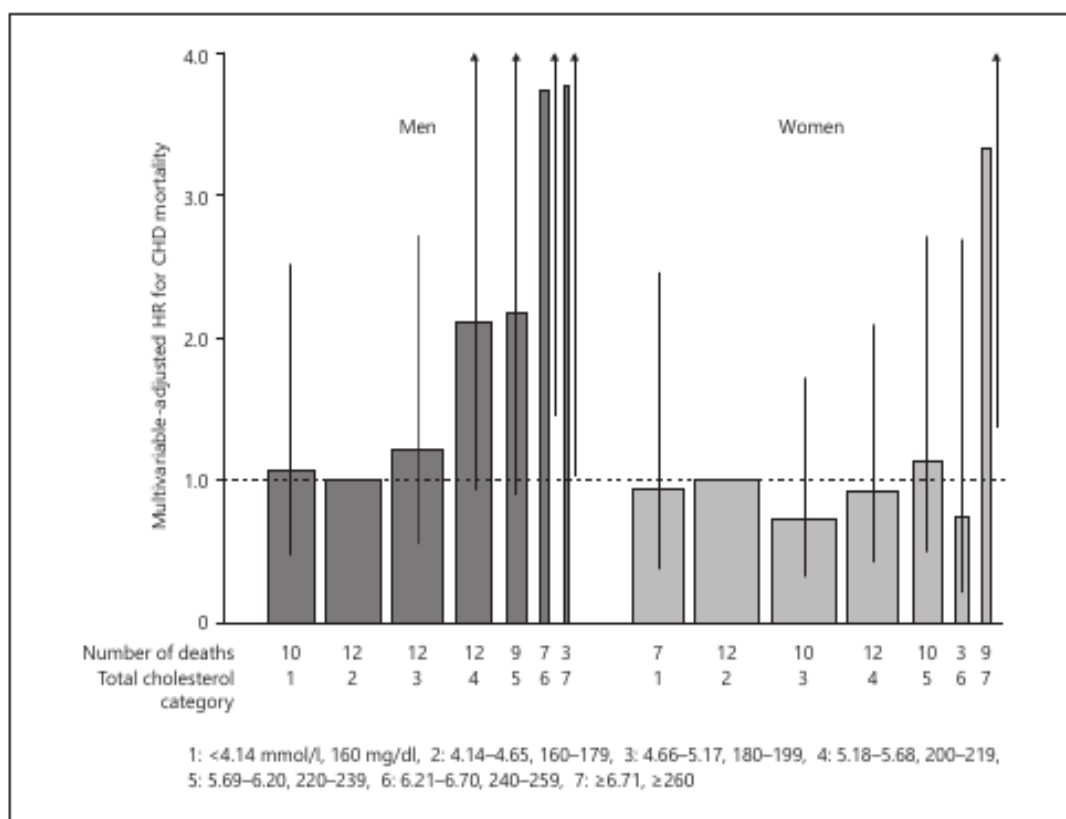
Le prochain document NIPPON DATA80 à être publié était le ND80-17.3, qui faisait état des données du suivi après 17,3 ans[1]. Nous avons décrit les résultats de la mortalité toutes causes confondues en fonction des taux de cholestérol plus haut dans ce chapitre, de sorte que nous nous intéressons ici à la mortalité due aux maladies coronariennes. Comme le montre la figure 5-10, même les femmes avaient des HR significativement plus élevés pour la mortalité par coronaropathie. Il s'agit d'un des deux seuls cas où l'étude se limite à une seule cohorte et non à plusieurs cohortes au Japon. L'autre cas montrant une relation entre la coronaropathie et le cholestérol chez les femmes est l'étude EPOCH-JAPON (voir fig. 2-10 au chapitre 2)[15]. Dans l'étude EPOCH-JAPON, nous croyons que les données ont subi une série d'ajustements pour obtenir des résultats significatifs, comme nous en avons discuté au chapitre 2, section 1. Si l'on examine de près la figure 5-10, les groupes de participants dont les HR pour la mortalité par coronaropathie étaient significativement plus élevés ne sont que de petits groupes (colonnes minces). De plus, il y a eu <10 décès dans chacun de ces groupes. Cette découverte représente la situation actuelle au Japon : il n'y a pas beaucoup de décès par coronaropathie. Il convient également de noter que les HR pour la mortalité due à l'AVC n'ont pas changé de façon marquée, de même que les valeurs de cholestérol chez les hommes ou les femmes.

#### **5.4 Les Lignes directrices 2012 du PAC ne mentionnent pas les effets protecteurs du cholestérol sur l'AVC**

La section 3 du chapitre sommaire du JASG2012 décrit la stratification (regroupement) du risque absolu, tel que décrit à la section 1 du présent chapitre. Le risque absolu que JASG2012 a choisi d'utiliser était le risque de mortalité par coronaropathie. JASG2012 explique la décision comme suit : « *Le Programme d'éducation national sur le cholestérol - Adult Treatment Panel III considère les personnes dont le risque de mortalité associé à la coronaropathie et à la morbidité d'IAM non fatale est de  $\geq 20$  % en 10 ans comme le groupe à risque élevé. D'autre part, les lignes directrices européennes considèrent les personnes dont le risque de mortalité par athérosclérose (somme des maladies cérébrovasculaires, coronaropathies, etc.) est  $\geq 5$  % comme le groupe à haut risque. Considérant la rareté des données probantes sur la relation entre l'hypercholestérolémie et les troubles vasculaires cérébraux[au Japon], nous avons décidé que les présentes lignes directrices considèrent ceux dont le risque de mortalité par coronaropathie est de  $\geq 2$  % en 10 ans comme le groupe à risque élevé...* »(non souligné dans le texte)[10] (p.15). Ainsi, le comité de recherche du JASG2012 n'a pas décrit du tout la relation entre le cholestérol et la mortalité due aux

maladies vasculaires cérébrales. Pourtant, l'expression indiquée en gras est absolument fausse, comme nous le verrons plus loin. Même la base de données la plus importante sur laquelle repose le JASG2012 (c.-à-d. la base de données NIPPON DATA80) contient suffisamment de données sur la mortalité due à un AVC. NIPPON DATA80 a montré que la mortalité par accident vasculaire cérébral tend à être faible lorsque les taux de cholestérol total sérique sont élevés. En fait, la mortalité due aux maladies vasculaires cérébrales est importante parce qu'elle était plus élevée que celle due aux maladies coronariennes (10,3 % contre 6,6 %, respectivement) en 2010 au Japon[16]. La phrase en gras serait préférable si elle était reformulée comme suit : Si JASG2012 avait présenté les données pour les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux combinés, il serait clair pour tout le monde que le cholestérol n'est plus l'ennemi au Japon comme il a été décrit.

Néanmoins, JASG2012 tente de souligner dans le chapitre 14 sur les troubles cerebrovasculaires que l'hypercholestérolémie est un désavantage pour les troubles cerebrovasculaires en citant un des articles de l'étude Hisayama[17]. L'étude Hisayama a débuté en 1983 et un total de 2 351 résidents Hisayama âgés de  $\geq 40$  ans sans antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde ont été suivis pendant 19 ans. Au cours du suivi, 271 participants ont eu un AVC. Après ajustement multivarié, les taux de cholestérol LDL ont été associés positivement aux risques d'infarctus athérothrombotique et de coronaropathie ( $p$  pour tendance = 0,02 pour infarctus athérothrombotique et 0,03 pour coronaropathie), tandis que les taux de cholestérol LDL étaient inversement associés aux accidents cardiovasculaires cérébraux ( $p$  pour tendance = 0,03), mais le nombre de cas était petit (tableau 5-C). JASG2012 n'a fait aucune mention de cette association inverse du taux de cholestérol LDL avec l'AVC cardioembolique. La figure 2-1 du chapitre 2 montre les données sur les maladies coronariennes pour l'étude Hisayama[17].



**Fig. 5-10.** Rapport de risque (HR) multivarié sur la mortalité par coronaropathie en fonction du taux de cholestérol total sérique : NIPPON DATA80, suivi après 17,3 ans[1]. La même cohorte, illustrée à la figure 5-9, a été suivie pendant 17,3 ans. Il y a eu 128 décès par MCV. Pour les décès toutes causes confondues, voir la section 1 de ce chapitre. Les FC ont été ajustées comme pour la Fig. 5-9. Le nombre de décès par cardiopathie congénitale dans les groupes de cholestérol les plus riches (catégories 6 et 7) était <10 dans les deux sexes. Il est probable que la signification disparaîtrait dans les catégories de taux de cholestérol élevé si l'ajustement pour albumine n'était pas inclus (voir Fig. 5-3). La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. Dans certains groupes, les lignes d'intervalle de confiance à 95 % ne figurent pas dans leurs colonnes, pour plus de clarté.

Enfin, une autre étude Hisayama a fait état de l'incidence du tout premier infarctus cérébral, y compris ses sous-types et leurs facteurs de risque[18], avant le rapport sus-mentionné[17]. Les sujets sans AVC (n = 51 621) âgés de ≥40 ans ont été suivis pendant 32 ans à partir de 1961. Au cours du suivi, 298 infarctus cérébraux sont survenus (167 lacunaires, 62 athérombotiques, 56 cardio-emboliques et 13 sous-types indéterminés d'infarctus). Les taux de cholestérol total n'étaient pas associés de façon marquée à ces sous-types, sauf dans le cas d'une association inverse avec un infarctus cardioembolique chez les femmes (tableau 5-D). Cette étude[18] était beaucoup plus

vaste que l'étude précédente[17], mais JASG2012 a également négligé de citer ce rapport.

**Tableau 5-C.** Rapport de risque (HR) ajusté sur l'âge, le sexe et le multivarié et intervalles de confiance à 95 % pour le développement d'une maladie cérébrovasculaire selon le quartile de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL): étude Hisayama[17]

|                           | LDL cholesterol level quartile         |                      |                             |                             | p for trend          |
|---------------------------|----------------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                           | mmol/l<br>mg/dl<br>No. of participants | ≤2.65<br>≤102<br>586 | 2.66–3.24<br>103–125<br>591 | 3.25–3.88<br>126–150<br>585 | ≥3.89<br>≥151<br>589 |
| Total stroke <sup>#</sup> |                                        |                      |                             |                             |                      |
| No of events              |                                        | 56                   | 62                          | 74                          | 79                   |
| HR (95% CI) <sup>‡</sup>  |                                        | 1.0                  | 0.94 (0.64–1.38)            | 1.15 (0.79–1.67)            | 1.23 (0.84–1.81)     |
| Atherothrombotic          |                                        |                      |                             |                             |                      |
| No. of events             |                                        | 9                    | 12                          | 9                           | 21                   |
| HR (95% CI) <sup>‡</sup>  |                                        | 1.0                  | 1.35 (0.54–3.35)            | 1.19 (0.45–3.17)            | 2.84 (1.17–6.93)*    |
| Lacunar                   |                                        |                      |                             |                             |                      |
| No. of events             |                                        | 14                   | 21                          | 25                          | 33                   |
| HR (95% CI) <sup>‡</sup>  |                                        | 1.0                  | 1.19 (0.57–2.50)            | 1.14 (0.69–2.89)            | 1.69 (0.83–3.43)     |
| Cardioembolic             |                                        |                      |                             |                             |                      |
| No. of events             |                                        | 14                   | 14                          | 12                          | 6                    |
| HR (95% CI) <sup>‡</sup>  |                                        | 1.0                  | 0.75 (0.34–1.63)            | 0.59 (0.25–1.38)            | 0.44 (0.12–0.96)*    |
| Hemorrhagic stroke        |                                        |                      |                             |                             |                      |
| No. of events             |                                        | 19                   | 15                          | 27                          | 19                   |
| HR (95% CI) <sup>‡</sup>  |                                        | 1.0                  | 0.71 (0.35–1.47)            | 1.41 (0.75–2.65)            | 1.01 (0.50–2.05)     |
| CHD                       |                                        | See fig. 2-1         |                             |                             |                      |

A total of 2,351 inhabitants in Hisayama Town in southern Japan were followed for 19 years. During follow up, 271 participants developed stroke and 144 developed CHD. Adjusted HRs are shown according to LDL cholesterol quartile. <sup>#</sup> Some other subtypes of stroke are not shown here because there was no association between incidence and LDL cholesterol level. <sup>‡</sup> HR was adjusted for age, sex, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure, fasting blood glucose, body mass index, current smoking, and regular exercise. \* p < 0.05. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

**Tableau 5-D.** Risques relatifs ajustés selon l'âge et intervalles de confiance à 95 % des taux de cholestérol total pour l'infarctus cérébral et ses sous-types : étude Hisayama[18]

| Cerebral infarction<br>n = 144/154 (m/w) | Lacunar<br>n = 81/86 | Atherothrombotic<br>n = 29/33 | Cardioembolic<br>n = 31/25 |
|------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                                          |                      | Men                           |                            |
| 1.1 (0.9–1.4)                            | 1.2 (1.0–1.5)        | 1.1 (0.7–1.6)                 | 1.0 (0.7–1.5)              |
|                                          |                      | Women                         |                            |
| 1.1 (1.0–1.3)                            | 1.2 (1.0–1.5)        | 1.4 (1.0–1.9)                 | 0.6 (0.4–0.9)*             |

Stroke-free subjects (n = 1,621) aged ≥40 years were followed for 32 years from 1961. During this period, 298 cerebral infarctions were recorded. Age-adjusted relative risks were calculated for an increase of 1 mmol/l (39 mg/dl). \* p < 0.05. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

## Références

- Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

2. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al: Identifica-tion of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–992.
3. Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H: Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on de-mographic factors, alanine aminotransferase level at do-nation and interaction with hepati-tis B virus. *Int J Cancer* 2004;112:1075–1080.
4. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al: Serum lipid profile of patients with geno-type 1b hep-atitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res* 2003;25:371–376.
5. Ogushi Y: High cholesterol level is a good pre-dictor of longevity in Japan. *Proceedings of IHEPA (International Health Evaluation and promotion of As-sociation) International Conference*. 2011;Healthy Aging: Mind, Body and Spirit. Session 3:1–8.
6. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al: Cla-rifying the di-rect relation between total cholesterol levels and death from co-ronary heart disease in old-er persons. *Ann Intern Med* 1997;126:753– 760.
7. Kiri-hara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: The relationship between total blood choles-terol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-ana-lysis of this relationship in Japan. *J Lipid Nutr* 2008;17:67–78.
8. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y: Choles-terol controversy – objection against Ueshi-ma’s paper. *J Lipid Nutr* 2012;21:77–87 (in Japanese).
9. Japanese Association for Cerebro-Cardiovas-cular Disease Control. Report on develop-mental work of medical guidelines based on the basic research results on circulatory disease, supported by a promotion fund for health care and wel-fare for the elderly from the Ministry for Health and Welfare (1995 fis-cal year) etc (translated by the present au-thors). 1996:269 (in Japanese).
10. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Ath-erosclerosis Society (JAS) Guide-lines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Is-sued from Japan Atheroscle-rosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).
11. NIPPON DATA80 Research Group: Risk as-sessment chart for death from car-diovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese represen-tative population. *Circ J* 2006;70:1249–1255.

12. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003;253:169–180.
13. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TI, Getz L: Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guide-lines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012;18:159–168.
14. Kasagi F, Kodama K, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group. Health assessment charts based on NIPPON DATA80: Coronary heart disease and stroke. *Jpn J Cerebro-cardiovasc Dis Prev* 2005;40:22–27 (in Japanese, with English abstract).
15. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al: Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
16. Health, Labour and Welfare Statistics Association. Book 1, Chapter 2 Population behavior. *Journal of Health and Welfare Statistics*. 2011/2012;58:45–69.
17. mamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40:382–388.
18. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616–2622.
19. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, Guide-lines-setting members. (Japan Society for Lipid Nutrition ed). Cholesterol guidelines for longevity, 2010. Chunichi Shuppansha, Nagoya-city, 2010 (in Japanese).

---

## **6 La dernière édition des Lignes directrices de la JAS (2012)**

### **Partie II : Autres facteurs de risque que le cholestérol pour les maladies coronariennes**

**Summary :** Les taux cibles de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans les Lignes directrices 2012 de la JAS (JASG2012) sont plus sévères pour les fumeurs que pour les non-fumeurs. Cette recommandation part probablement de l'hypothèse que les effets délétères du tabagisme sur le cœur peuvent être atténués ou annulés par une diminution du taux de cholestérol. Cependant, il n'existe aucune preuve clinique à l'appui de cette hypothèse. De plus, il n'est pas clair pourquoi le JASG2012 fixe des taux cibles de cholestérol chez les femmes, étant donné que le tableau du risque absolu de mortalité due aux maladies coronariennes chez les femmes dans l'étude NIPPON DATA80, sur laquelle le JASG2012 repose fortement, montre que le cholestérol ne constitue pas un facteur de risque de mortalité due à ces maladies. L'âge est un facteur de risque très clair de coronaropathie. Comme nous l'avons mentionné plus tôt au chapitre 3, la relation entre la mortalité par coronaropathie et le taux de cholestérol semble diminuer avec l'âge, c'est pourquoi nous nous demandons pourquoi les taux de cholestérol cibles deviennent plus stricts avec l'âge dans le JASG2012. Les questions des statines et du facteur de risque du diabète sont examinées en détail au chapitre 9.

#### **6.1 Le risque de fumer peut être réduit en arrêtant de fumer seulement, et non en abaissant le taux de cholestérol.**

D'une demi-page, JASG2012 décrit le risque du tabagisme au chapitre 5, section 3 et comprend le texte suivant[1] (p.46) : « *De plus, il a été démontré que le taux de cholestérol[lipoprotéines de haute densité] a augmenté jusqu'au niveau des non-fumeurs après avoir cessé de fumer[2], et par conséquent le tabac a directement une incidence sur le métabolisme lipidique* ». La section poursuit en indiquant que le tabagisme augmente en outre les risques de coronaropathie et d'infarctus cérébral incidente si l'on est également atteint du syndrome métabolique[3, 4]. Toutefois, il ne fait aucune mention d'une relation additive entre les effets du cholestérol LDL et du tabagisme sur les maladies cardiovasculaires, même s'il recommande des niveaux cibles plus rigoureux pour le cholestérol LDL chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Les effets additifs du tabagisme ne sont montrés qu'à la figure 2 (et à la figure 7 identique) du JASG2012 (voir fig. 5-6 au chapitre 5 de ce numéro supplémentaire), mais,

comme nous l'avons vu au chapitre précédent, il existe un certain nombre de raccourcis importants pour les fumeurs, fondés sur l'hypothèse que les effets délétères du tabac sur le cœur peuvent être réduits ou éliminés par une baisse du cholestérol. Cependant, nous soutenons qu'il n'existe aucune preuve empirique que les fumeurs devraient avoir des cibles de taux de cholestérol LDL plus strictes que les non-fumeurs (voir la figure 5-5 et le tableau 5-A du chapitre 5 pour savoir comment le JASG2012 calcule le risque absolu de décès attribuable aux maladies coronariennes). De plus, le JASG2012 ne fournit pas non plus de citations pour appuyer cette recommandation. Nous préconisons plutôt que si les patients sont des fumeurs actuels, la meilleure chose à faire pour eux afin de réduire leur risque de coronaropathie accidentelle est d'arrêter de fumer. Réduire leur taux de cholestérol n'est pas la solution.

## **6.2 Les directives de la JAS de 2012 fixent des niveaux cibles pour les lipoprotéines de faible densité, même pour les femmes**

Le tableau 6-A résume les résultats d'études de cohortes japonaises portant sur l'association entre les taux de cholestérol et les maladies coronariennes chez les femmes[5-14]. Dans l'ensemble, il n'existe aucune preuve définitive que l'hypercholestérolémie chez les femmes est un facteur de risque de coronaropathie. Si l'on se concentre sur la mortalité par coronaropathie (moitié supérieure du tableau), qui est plus fiable que l'incidence des coronaropathies (moitié inférieure), on constate que le cholestérol n'a rien à voir avec cette mortalité. Toutefois, à titre d'exception, parmi la série d'études NIPPON DATA80, l'étude avec une période de suivi de 17,3 ans a montré que des taux élevés de cholestérol étaient un facteur de risque de décès par coronaropathie même chez les femmes[6] ; cependant, il n'y avait en fait que 9 décès par coronaropathie dans la catégorie la plus élevée (cholestérol total  $\geq 6,71$  mmol/l,  $\geq 260$  mg/dl) (figure 5-10 du Chapitre 5 du présent numéro supplémentaire). Si nous regardons du côté droit de la figure 5-5 (panneau A, voir chapitre 5), nous voyons encore une fois que nous n'avons pas à nous inquiéter du cholestérol chez les femmes. De ce résumé des résultats de l'étude de cohorte japonaise du tableau 6-A, le principal point d'intérêt est illustré par les résultats de l'étude de cohorte de la Jichi Medical School[9] : La mortalité par coronaropathie est plus susceptible d'être inversement corrélée de façon significative avec les taux de cholestérol total, bien qu'aucun calcul de la valeur p de cette relation ne soit donné.

Les résultats sur l'incidence des maladies coronariennes dans la moitié inférieure du tableau 6-A semblent différents de ceux sur la mortalité par coronaropathie,



**Tableau 6-A** *Résumé de la relation entre le taux de cholestérol et les maladies coronariennes chez les femmes japonaises (études de cohorte)*

| Name of study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Publication year and reference | Figure or table in this issue | Endpoint      | No. of female participants          | Follow-up years | Remarks (measured cholesterol)                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CHD mortality</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |
| NIPPON DATA80 (19 years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2006 [5]                       | Fig. 5-5 Panel A (R)          | CHD death     | 5,255                               | 19              | Apparently no relationship (total cholesterol)                                                                                                                |
| NIPPON DATA80 (17.3 years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2007 [6]                       | Fig. 5-10                     | CHD death     | 5,181                               | 17.3            | Positive. HR for levels $\geq 6.71$ mmol/l ( $\geq 260$ mg/l) was 3.33 (1.35–8.18) (total cholesterol)                                                        |
| Isehara Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2008 [7]                       | Fig. 1-2 (B)                  | IHD death     | 13,591                              | 11              | No relationship (LDL cholesterol)                                                                                                                             |
| Ibaraki Prefecture Health Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2010 [8]                       | Fig. 1-1                      | CHD death     | 60,417                              | 10.3            | No relationship (LDL cholesterol)                                                                                                                             |
| Jichi Medical School Cohort Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2011 [9]                       | Fig. 2-8                      | AMI death     | 7,495                               | 11.9            | Most likely a significant inverse correlation. See the legend to fig. 2-8 (total cholesterol)                                                                 |
| EPOCH-JAPAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2012 [10]                      | Fig. 2-10<br>Fig. 2-11        | CHD death     | 38,540<br>10 cohorts                | 10.3            | Positive trend for aged 40–69 years. No relationship for 70–89 years (total cholesterol)                                                                      |
| <b>CHD incidence</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |
| JPHC Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2009 [11]                      | none                          | CHD           | 21,685                              | >10             | No relationship (total cholesterol), but positive in men (1.34; 1.17–1.53, per 1-SD increment of cholesterol)                                                 |
| JALS-ECC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2010 [12]                      | Fig. 2-6                      | AMI incidence | 13,477<br>10 cohorts                | 7.6             | Positive trend. However, there was only 1 case in the reference group (lowest total cholesterol). Mortality data were not available                           |
| Suita Study*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2011 [13]                      | Fig. 2-3                      | CHD event**   | 2,628                               | 13              | High LDL cholesterol levels ( $\geq 4.14$ mmol/l, 160 mg/dl) were not associated with CHD events in either age group, <65 or $\geq 65$ years                  |
| Japan Diabetes Complications Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2012 [14]                      | none                          | CHD incidence | 1,771<br>diabetics<br>59 institutes | 8               | Positive trend. LDL cholesterol was $3.31 \pm 0.79$ mmol/l for women without CHD and $3.64 \pm 0.79$ for women with CHD. No CHD mortality data were available |
| <p>IHD = Ischemic heart disease; AMI = acute myocardial infarction; HR = hazard ratio; LDL = low density lipoprotein.</p> <p>In the case of CHD mortality, only a limited number of studies showed a positive relationship with cholesterol. CHD incidence studies are not as reliable as CHD mortality studies because diagnosis of nonfatal CHD partly depends on physicians' subjective judgments.</p> <p>* See fig. 2-2 for another data set from the Suita Study, with a mean follow-up period of 11.9 years. No relationship was observed between myocardial infarction incidence and LDL cholesterol level. ** Coronary artery disease and CHD were interchangeably used in the original report.</p> |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |

principalement parce que la première n'est pas une mesure aussi fiable que la seconde - les décisions subjectives des médecins sont parfois importantes pour déterminer l'incidence, alors que la mortalité peut être déterminée facilement et confirmée par un tiers. Deux des quatre études sur l'incidence des coronaropathies ont montré une association positive avec les taux de cholestérol total ou LDL. L'une de ces deux études, l'étude JALS-ECC, est une combinaison de 10 cohortes[12]. Avec autant de cohortes, il aurait pu être difficile de se conformer complètement au protocole de l'étude dans chaque groupe de recherche. De plus, il se peut qu'il y ait eu un biais de sélection. La deuxième étude, la Japan Diabetes Complication Study, a analysé les données recueillies sur les patients auprès de 59 instituts médicaux[14] et il est probable qu'elle ait également souffert d'un biais de sélection. Le nombre moyen de patients n'était

que d'environ 30 par institut médical, de sorte que les chercheurs de ces instituts auraient pu sélectionner les patients qui coopéraient avec le personnel médical et les coordonnateurs de l'étude. Par conséquent, nous devrions interpréter les résultats de l'incidence des maladies coronariennes avec plus de prudence qu'on ne le pense à première vue.

Dans l'ensemble, JASG2012 encourage les médecins à prescrire plus d'hypolipidémiants et de statines en particulier. Mais dans certains domaines de la médecine, le traitement fait plus de mal que de bien, et nous croyons que l'hypercholestérolémie en est une. Chez les femmes n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire, l'association entre un taux de cholestérol élevé et la mortalité par coronaropathie n'a pas encore été établie. En soulevant cette question, nous espérons que la recommandation du JASG2012 pour que ces femmes reçoivent des hypolipidémiants sera réexaminée et finalement retirée.

### **6.3 Les lignes directrices 2012 de la JAS fixent des taux cibles plus stricts pour le cholestérol lipoprotéique à faible densité avec l'âge.**

La relation entre l'âge et l'athérosclérose est décrite au chapitre 5, section 4 du JASG2012 comme suit : « *Le vieillissement est un facteur de risque important de maladie athéroscléreuse non seulement en Europe et aux États-Unis, mais aussi au Japon... (quelques lignes sur les études épidémiologiques sont supprimées par souci de simplicité) la mortalité et la morbidité des maladies athéroscléreuses augmentent nettement chez les hommes et les femmes, respectivement de 45 et 55 ans* ». Nous convenons que le vieillissement est un facteur de risque évident d'athérosclérose. Cependant, JASG2012 ne cite aucune preuve pour expliquer pourquoi il donne des taux de cholestérol cibles plus stricts pour les personnes âgées que pour les plus jeunes (voir fig. 5-5 et tableau 5-A au chapitre 5 de ce numéro supplémentaire). Revenons à la fig. 3-4 du chapitre 3. La proportion relative de personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale et d'autres troubles génétiques similaires qui présentent un taux de mortalité élevé par coronaropathie diminue de plus en plus avec l'âge, car ces personnes peuvent mourir à un âge précoce. Ce fait en soi suggère que l'association entre les taux de cholestérol et la mortalité due aux maladies coronariennes s'affaiblit de plus en plus à mesure que la cohorte vieillit. Et c'est effectivement le cas, comme l'illustre magnifiquement la fig. 3-3 du chapitre 3 (voir tableau 3-B pour un résumé). Nous pouvons voir que l'âge n'est pas du tout un facteur à prendre en considération pour rendre les objectifs de traitement du taux de cholestérol plus rigoureux. C'est tout le contraire. En vieillissant, nous avons probablement besoin d'augmenter notre taux de

**Tableau 6-A** *Résumé de la relation entre le taux de cholestérol et les maladies coronariennes chez les femmes japonaises (études de cohorte)*

| Name of study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Publication year and reference | Figure or table in this issue | Endpoint      | No. of female participants          | Follow-up years | Remarks (measured cholesterol)                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CHD mortality</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |
| NIPPON DATA80 (19 years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2006 [5]                       | Fig. 5-5 Panel A (R)          | CHD death     | 5,255                               | 19              | Apparently no relationship (total cholesterol)                                                                                                                |
| NIPPON DATA80 (17.3 years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2007 [6]                       | Fig. 5-10                     | CHD death     | 5,181                               | 17.3            | Positive. HR for levels $\geq 6.71$ mmol/l ( $\geq 260$ mg/l) was 3.33 (1.35–8.18) (total cholesterol)                                                        |
| Isehara Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2008 [7]                       | Fig. 1-2 (B)                  | IHD death     | 13,591                              | 11              | No relationship (LDL cholesterol)                                                                                                                             |
| Ibaraki Prefecture Health Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2010 [8]                       | Fig. 1-1                      | CHD death     | 60,417                              | 10.3            | No relationship (LDL cholesterol)                                                                                                                             |
| Jichi Medical School Cohort Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2011 [9]                       | Fig. 2-8                      | AMI death     | 7,495                               | 11.9            | Most likely a significant inverse correlation. See the legend to fig. 2-8 (total cholesterol)                                                                 |
| EPOCH-JAPAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2012 [10]                      | Fig. 2-10<br>Fig. 2-11        | CHD death     | 38,540<br>10 cohorts                | 10.3            | Positive trend for aged 40–69 years. No relationship for 70–89 years (total cholesterol)                                                                      |
| <b>CHD incidence</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |
| JPHC Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2009 [11]                      | none                          | CHD           | 21,685                              | >10             | No relationship (total cholesterol), but positive in men (1.34; 1.17–1.53, per 1-SD increment of cholesterol)                                                 |
| JALS-ECC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2010 [12]                      | Fig. 2-6                      | AMI incidence | 13,477<br>10 cohorts                | 7.6             | Positive trend. However, there was only 1 case in the reference group (lowest total cholesterol). Mortality data were not available                           |
| Suita Study*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2011 [13]                      | Fig. 2-3                      | CHD event**   | 2,628                               | 13              | High LDL cholesterol levels ( $\geq 4.14$ mmol/l, 160 mg/dl) were not associated with CHD events in either age group, <65 or $\geq 65$ years                  |
| Japan Diabetes Complications Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2012 [14]                      | none                          | CHD incidence | 1,771<br>diabetics<br>59 institutes | 8               | Positive trend. LDL cholesterol was $3.31 \pm 0.79$ mmol/l for women without CHD and $3.64 \pm 0.79$ for women with CHD. No CHD mortality data were available |
| <p>IHD = Ischemic heart disease; AMI = acute myocardial infarction; HR = hazard ratio; LDL = low density lipoprotein.</p> <p>In the case of CHD mortality, only a limited number of studies showed a positive relationship with cholesterol. CHD incidence studies are not as reliable as CHD mortality studies because diagnosis of nonfatal CHD partly depends on physicians' subjective judgments.</p> <p>* See fig. 2-2 for another data set from the Suita Study, with a mean follow-up period of 11.9 years. No relationship was observed between myocardial infarction incidence and LDL cholesterol level. ** Coronary artery disease and CHD were interchangeably used in the original report.</p> |                                |                               |               |                                     |                 |                                                                                                                                                               |

cholestérol, car les personnes ayant un taux de cholestérol élevé ont une meilleure longévité que celles ayant un faible taux de cholestérol.

En fait, les fourchettes de référence des taux de cholestérol des femmes japonaises se sont révélées tout à fait opposées à la recommandation du JASG2012, selon laquelle les taux cibles de cholestérol diminuent avec l'âge. La ville japonaise de Ningen Dock, une société pour le personnel médical chargé des bilans de santé, a publié un rapport préliminaire sur les valeurs de référence des éléments évalués lors des bilans de santé[15] ; le rapport a été établi conjointement avec la Fédération nationale des sociétés d'assurance maladie. Ces valeurs de référence entièrement nouvelles ont été obtenues à partir d'un groupe de 10 000 à 15 000 sujets en super-santé comme suit : à partir des données sur 1 500 000 sujets ayant subi un bilan de santé,

**Tableau 6-B.** Valeurs de référence pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité obtenues chez des personnes en bonne santé, publiées par la Société japonaise du Dock de Ningen[15]

| Men        |                       | Women      |                       | Previous reference values, mg/dl (mmol/l) |
|------------|-----------------------|------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| age, years | mg/dl (mmol/l)        | age, years | mg/dl (mmol/l)        |                                           |
| 30–80      | 72–178<br>(1.86–4.60) | 30–44      | 61–152<br>(1.58–3.93) | 60–119<br>(1.55–3.08)                     |
|            |                       | 45–64      | 73–183<br>(1.89–4.73) |                                           |
|            |                       | 65–80      | 84–190<br>(2.17–4.91) |                                           |

Note that the reference values in women increase with age.

340 000 sujets sains ont été extraits selon une méthode standard[16], puis un septième ont été choisis au hasard et soumis à une nouvelle sélection selon la méthode de Ichihara[17], et les plages des valeurs supposées saines ont ensuite été calculées. Ces valeurs préliminaires ont été communiquées au Ministère japonais de la santé, du travail et de la protection sociale ainsi qu'aux médias. Le tableau 6-B présente les données pertinentes de l'une partie du matériel déclaré. Ce qui est important, c'est que les fourchettes supposément saines des valeurs de cholestérol LDL proposées par la Japan Society of Ningen Dock sont beaucoup plus larges que celles données par la JASG2012, et ces valeurs augmentent avec l'âge dans le cas des femmes, ce qui est totalement contraire à ce qui est indiqué dans la JASG2012. Il est également possible que ces valeurs de référence du cholestérol LDL soient légèrement inférieures à ce qu'elles devraient être parce que les personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  n'ont pas été incluses dans leur calcul du cholestérol LDL. Il est intéressant de noter que leur IMC de référence calculé est de 18,5-27,7 pour les hommes et de 16,8-26,1 pour les femmes[15]. S'ils comprenaient des hommes ayant un IMC de 25-27,7 et des femmes ayant un IMC de 25-26,1, qui sont susceptibles d'avoir des taux de cholestérol plus élevés que ceux ayant un IMC  $< 25$ , les valeurs de référence calculées pour le cholestérol auraient probablement été supérieures.

## Références

1. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).

2. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T: The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
3. Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al: Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744–1751.
4. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Wata-nabe M, Kokubo Y, Okayama A: Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease—comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. *Circ J* 2009;73: 2258–2263.
5. NIPPON DATA80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249–1255.
6. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.
7. Ogushi Y, Kurita Y: Resident cohort study to analyze relations between health check-up results and cause-specific mortality. *Mumps (M Technology Association Japan)* 2008;24:9–19 (in Japanese).
8. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H: Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576–587.
9. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67–74.
10. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al: Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
11. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679–2686.

12. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Ha-rada A, Ohashi Y, et al: Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events – the JALS-ECC. *Circ J* 2010;74:1346–1356.
13. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Hi-gashiyama A, Ono Y, Nishimura K, et al: A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis* 2011;217:201–206.
14. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Ishibashi S, Oika-wa S, Shimano H, et al: Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2012;35: 1150–1157.
15. Watanabe K: New reference ranges for basic examinations of health check-up; a mega-study with 1,500,000 subjects by Japan Society of Ningen Dock and National Federation of Health Insurance Societies. available online at: <http://wwwningen-dock.jp/other/release> (accessed May 14, 2014, in Japanese).
16. NCCLS: How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline. NCCLS Document C28-P. 1995;12.
17. Ichihara K: Application of daily laboratory data with potential reference value method (translated by the present authors). *Rinsho-kensa*. 2005;49:1471–1485 (in Japanese).

## **7 La dernière édition des Lignes directrices du PAC (2012)**

### **Partie III : Médicaments et régimes hypocholestérolémiants**

**Résumé :** L'étude la plus influente sur les statines au Japon, la gestion de l'hypercholestérolémie dans l'étude MEGA (Primary Prevention Group of Adult Japanese), comportait de graves lacunes. Par exemple, le régime recommandé à la fois pour le groupe statine plus et le groupe régime seul est maintenant connu pour être nocif, ayant plus d'acides gras trans et moins d'acides gras n-3, et favorisait, en fait, les maladies coronariennes (MC). De plus, le groupe statine plus n'a probablement pas suivi le régime parce qu'ils savaient, ainsi que leurs médecins, que leur taux de cholestérol diminuait et qu'ils l'attribuaient probablement à ces statines. Cependant, les participants du groupe témoin se sont conformés au régime alimentaire réellement nocif (puisque'il s'agissait de la seule intervention majeure qui leur était recommandée pour réduire leur risque de coronaropathie) et la fréquence des coronaropathies était plus élevée que dans le groupe statine plus régime. D'autres études d'intervention portant sur les statines étaient également imparfaites. Parmi ceux-ci, l'étude Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), l'étude la plus citée dans les lignes directrices 2012 du PAC (JASG2012), n'avait pas son propre groupe témoin. JASG2012 l'a citée comme une étude de cohorte et n'a fait aucune mention de l'augmentation de la mortalité toutes causes confondues que J-LIT a trouvée chez les participants dont le taux de cholestérol a diminué de façon marquée. L'ingestion d'un régime riche en acides gras saturés ne s'est pas avérée nocive au Japon - en fait, c'est l'inverse qui se produit, mais JASG2012 recommande un régime pauvre en acides gras saturés. Nous terminons le chapitre en examinant si les données actuellement disponibles appuient cette recommandation.

#### **7.1 De sérieuses failles dans l'étude MEGA**

L'étude MEGA, souvent présentée comme l'étude la plus influente sur les statines au Japon, a été conçue comme une étude prospective à l'étude PROBE[1]. Comme nous l'avons mentionné plus loin, cependant, la randomisation semble avoir été interrompue en raison d'une violation du protocole. Selon l'index de JASG2012[2], ces lignes directrices citent neuf fois l'étude MEGA, ce qui en fait la troisième étude la plus citée après J-LIT[3] (voir la section suivante pour plus de détails) et NIPPON DATA80 (voir chapitre 5). Étant donné que l'étude J-LIT est décrite comme une étude de cohorte dans JASG2012, l'étude MEGA est essentiellement le seul essai clinique

avec un groupe témoin apparemment valide (à moitié valide, cependant, comme on le verra plus loin) auquel JASG2012 fait référence. Par conséquent, l'étude MEGA a une grande signification dans toute discussion sur JASG2012 et mérite un examen attentif de tous les aspects.

Commençons par le protocole de l'étude. Des hommes et des femmes ménopausées pesant  $\geq 40$  kg, âgés de 40 à 70 ans, avec des taux de cholestérol total de 5,69-6,98 mmol/l (220-270 mg/dl) ont été inscrits entre février 1994 et mars 1999. Il est à noter que cette période est d'une importance critique pour comprendre la nature du régime alimentaire de l'époque, comme nous le verrons dans les paragraphes suivants. Les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale (HF) ou ayant des antécédents de coronaropathie ou d'AVC ont été exclues.

Les participants ont été répartis au hasard entre le traitement par voie diététique seule ( $n = 3\,966$ ) et le traitement par la statine Pravastatine (10-20 mg/jour,  $n = 3\,866$ ). La période de suivi était initialement prévue pour 5 ans, mais « *sur la base des recommandations du comité de suivi des données et de la sécurité, l'étude a été poursuivie pendant 5 ans supplémentaires pour augmenter le nombre d'événements* »[1]. Cela signifie que le comité a jugé qu'il y avait trop peu d'événements pour obtenir des résultats significatifs - cette extension de l'étude, à notre avis, constitue une violation évidente du protocole. On a conseillé aux participants des deux groupes de suivre le régime alimentaire<sup>1</sup> de l'étape I du National Cholesterol Education Program<sup>1</sup> compilé aux États-Unis[4]. Dans le seul groupe diététique, l'intervention a consisté à suivre l'étape I de l'alimentation tout au long de la période d'étude. Les médecins pourraient prescrire des hypolipidémiants légers (p. ex.  $\gamma$ -oryzanol, riboflavine butyrate et panto-thine) s'ils jugeaient qu'un tel traitement serait utile pour prévenir le décrochage. Dans le groupe recevant une diète et de la Pravastatine, l'intervention a débuté à la dose quotidienne de 10 mg de Pravastatine. Les données ont été recueillies tous les 3 à 6 mois, et le paramètre composite primaire était la première occurrence de coronaropathie, qui comprenait un infarctus du myocarde (IM) mortel et non mortel, une angine, une mort subite cardiaque et une procédure de revascularisation coronaire. (Bien que nous parlions du critère d'évaluation, nous devrions mentionner que les deux der-

<sup>1</sup> Cette étape du régime n'était pas populaire en dehors de l'essai auprès du grand public, ni même parmi les médecins et les diététiciens participants à l'étude. En bref, l'éducation alimentaire fournie dans l'étude MEGA consistait en une restriction calorique (25-30 kcal/kg de poids corporel, 105-125 J/kg de poids corporel), un apport calorique provenant de la matière grasse compris entre 20 et 25 %, une restriction de l'apport en cholestérol inférieure à 300 mg/jour, et augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés (concrètement, l'acide linoléique) plutôt que d'acides saturés. Il a été recommandé de remplacer le beurre par de la margarine et d'éviter les poissons gras, car ils étaient riches en cholestérol.

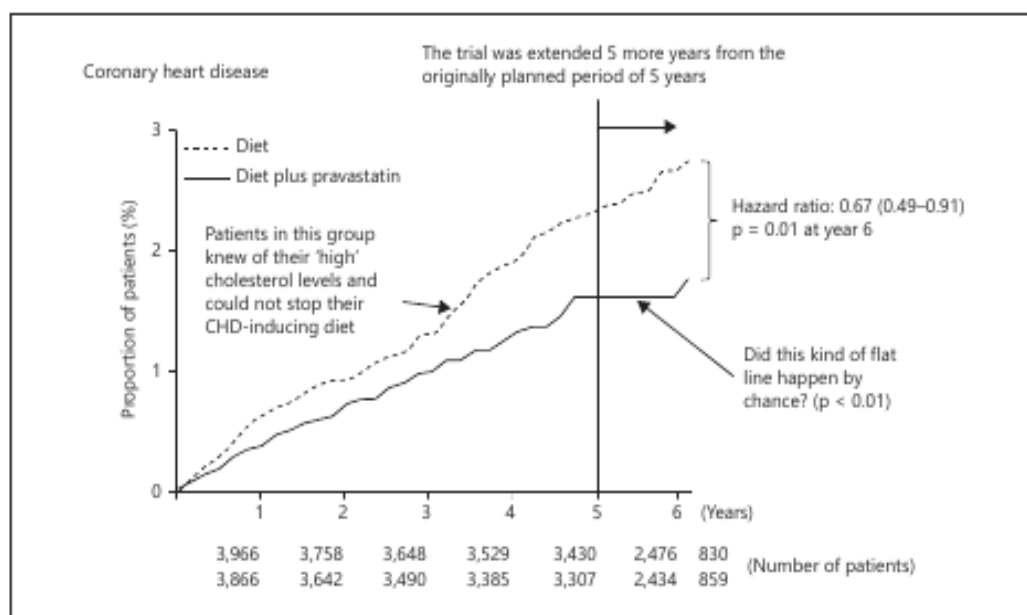


nières lettres de « *PROBE* » signifient « *critère d'évaluation aveugle* » ; cependant, dans le cas des études d'intervention avec un critère d'évaluation composite, comme l'étude MEGA, le terme « *critère d'évaluation aveugle* » ne convient pas vraiment car son critère d'évaluation composite primaire contient presque tous les événements liés aux maladies coronariennes).

Les résultats de l'étude MEGA sont présentés dans la figure 7-1 et le tableau 7-A. À première vue, il y a moins d'événements coronariens dans le groupe régime plus Pravastatine que dans le groupe régime seul, mais ce n'est pas le tableau exact lorsque nous examinons l'étude de plus près.

Tout d'abord, une vérification des calculs soulève quelques questions. Si l'on examine la partie droite de la courbe solide de la figure 7-1, il semble très long pour les études d'intervention de cette échelle, c'est-à-dire qu'aucun événement coronarien ne s'est produit pendant plus de 13 mois dans le groupe alimentation plus Pravastatine. Nous avons pensé que cette évaluation devait être approfondie et nous avons décidé de calculer la fréquence à laquelle ce type de phénomène apparaît. Nous avons constaté qu'elle aurait une probabilité de  $< 1\%$  de se produire par hasard seulement ; en d'autres termes, seulement une fois toutes les 100 études et plus (voir l'annexe 3 à la fin de la présente section pour savoir comment nous avons obtenu ce résultat de  $p < 0,01$ ). Le rapport des risques de coronaropathie dans le groupe régime alimentaire plus Pravastatine de 0,67 (0,49-0,91,  $p = 0,01$ ) indique cependant que ce n'est pas le fruit du hasard. Cependant, les auteurs de l'étude MEGA insistent sur le fait que la ligne droite indiquée par la flèche en gras de la figure 7-1 n'est apparue que par hasard, même si la valeur de  $p$  était encore plus petite que celle de la différence du rapport des risques ( $p < 0,01$  vs.  $p = 0,01$ ). Il semble probable que la randomisation de cette étude ait été interrompue au point de départ de cette ligne droite.

Deuxièmement, cette étude était une étude ouverte et les médecins participants étaient vraisemblablement en faveur de la statine, sinon ils n'auraient pas participé à l'étude. Par conséquent, les différences entre les deux groupes de participants en ce qui a trait à l'angine de poitrine et à la revascularisation ne doivent pas être prises en compte. Ces deux événements dépendaient du jugement subjectif des médecins (chapitre 2, section 1 et chapitre 6, section 2), surtout si les médecins considéraient que les patients qui ne recevaient pas la statine présentaient un risque plus élevé de coronaropathie que ceux qui la recevaient. Si l'on exclut ces deux événements qui sont susceptibles de biais subjectif, il n'y aurait pas eu de différence significative entre les deux groupes (voir les chiffres en gras au tableau 7-A).



**Fig. 7-1.** Courbes de Kaplan-Meier pour le critère principal de la première apparition de coronaropathie : étude MEGA[1]. Les patients atteints d'hypercholestérolémie sans antécédents de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ont été assignés de manière aléatoire au régime alimentaire ou au régime alimentaire, plus le groupe Pravastatine 10-20 mg. La période moyenne de suivi était de 5,2 ans. Les cardiopathies congénitales étaient significativement plus faibles dans le groupe régime + Pravastatine que dans le groupe régime seul (66 versus 101 événements,  $p = 0,01$ ). Dans le groupe du régime alimentaire seul, les patients ne pouvaient pas arrêter facilement leur régime alimentaire induisant des MCV car leur taux de cholestérol total avait diminué de 1 à 3 % seulement, alors que ceux du groupe régime avec Pravastatine avaient diminué de 12 % au cours de l'intervention. Les patients de ce dernier groupe n'avaient peut-être pas adhéré à la diète aussi strictement que chez les patients du groupe de la diète seule, car ils savaient que leurs niveaux diminuaient. Voir également la note de bas de page du tableau 7-A et le texte pour plus de détails. (Refait avec la permission de l'éditeur, avec de légères modifications.)

Troisièmement, les taux de cholestérol total n'ont diminué que de 1 à 3 % au cours des cinq premières années d'intervention dans le groupe recevant uniquement le régime alimentaire, comparativement à une diminution de 12 % dans le groupe recevant le régime alimentaire avec Pravastatine. Naturellement, les participants au groupe de régime seul, avec l'encouragement de leurs médecins, se sont efforcés de s'en tenir à leur régime pour diminuer leur taux de cholestérol. Malheureusement, le régime ali-

mentaire qu'on leur recommandait à l'époque n'était pas approprié sur le plan nutritionnel pour la prévention des maladies coronariennes. Le beurre a été remplacé par de la margarine contenant beaucoup d'acide linoléique et/ou d'acides gras trans, et les poissons gras ont été évités en raison de leur teneur élevée en cholestérol. En fait, ce régime induisait des maladies coronariennes. Cependant, les participants du groupe régime plus Pravastatine n'ont pas suivi le régime parce qu'ils savaient déjà que leur taux de cholestérol diminuait et ils l'ont probablement attribué à la statine. C'est l'une des raisons pour lesquelles les coronaropathies sont moins fréquentes dans le groupe de la Pravastatine.

**Tableau 7-A. Résultats de l'étude MEGA[1]**

| Endpoints                  | No. of events (per 1,000 person-years) |                                | Hazard ratio<br>(95% CI) | p-value |
|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------|
|                            | diet group                             | diet plus<br>pravastatin group |                          |         |
| Coronary heart disease     | 101 (5.0)                              | 66 (3.3)                       | 0.67 (0.49–0.91)         | 0.01    |
| Myocardial infarction      | 33 (1.6)                               | 17 (0.9)*                      | 0.52 (0.29–0.94)         | 0.03    |
| Fatal                      | 3 (0.1)                                | 2 (0.1)                        | –                        | –       |
| Non-fatal                  | 30 (1.5)                               | 16 (0.8)                       | –                        | –       |
| Cardiac sudden death       | 10 (0.5)                               | 5 (0.2)                        | 0.51 (0.18–1.50)         | 0.21    |
| Angina                     | 57 (2.8)                               | 46 (2.3)                       | 0.83 (0.56–1.23)         | 0.35    |
| Coronary revascularization | 66 (3.2)                               | 39 (2.0)                       | 0.60 (0.41–0.89)         | 0.01    |

CI = Confidence interval.

Incidence of coronary heart disease was significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet alone group. However, the biggest difference between the two groups was found in coronary revascularization (66–39 = 27). At least 57% [(101–33–10)/101] and 67% [(66–17–5)/66] of the primary endpoint events were either angina or revascularization in the diet alone group and diet plus pravastatin group, respectively. These two events (bold values) were influenced by physicians' subjective judgments, and we speculate that they occurred more in the diet alone (control) group than in the diet plus pravastatin group because almost all participating physicians in this trial were pro-statin physicians who believed patient prognosis was better with statins. See the text for details. \* The value 17 is written according to the original paper [1], but must be 18. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

Quatrièmement, le ratio de participants qui n'ont pu être confirmés comme étant vivants était significativement plus élevé dans le groupe Pravastatine plus régime que dans le groupe régime seul. Hama et al. ont recueilli des données pertinentes sur l'étude MEGA auprès de personnes publiées et sur le site Web de l'étude (<http://www.mega-study.jp/mega-study.html>) et ont également obtenu une version japonaise d'une série de diapositives sur l'étude MEGA présentées lors des American Heart Association Scientific Sessions, 2005[5]. Selon les diapositives japonaises, 13,5 % des participants du groupe Pravastatine plus régime comparativement à 11,9 % des participants du groupe régime seul n'ont pu être confirmés comme étant vivants (rapport de cotes : 1,16, 1,01-1,33, p = 0,031). Ces données n'ont toutefois pas été incluses dans le plus important rapport de l'étude MEGA[1]. De plus, les participants qui ont reçu un diagnostic de cancer au cours des six premiers mois de l'étude ont été exclus de l'analyse, ce qui n'est indiqué que dans la section Sécurité des résultats sur le site

Web de l'étude et dans les transparents japonais. Nous ne comprenons pas très bien pourquoi les détails concernant ces patients exclus du cancer n'ont pas été déclarés et pourquoi il était nécessaire de les exclure de l'analyse.

Il semblerait donc qu'il y ait peu de preuves réelles de l'efficacité de la Pravastatine rapportée par l'étude MEGA étant donné, par exemple, les problèmes avec le protocole de l'étude, le régime alimentaire inadéquat recommandé et la rupture probable dans la randomisation. Malheureusement, JASG2012 a considéré les résultats de l'étude MEGA comme la preuve la plus importante que les patients atteints de dyslipidémie peuvent recevoir un traitement aux statines, ce qui signifie que JASG2012 n'a pas non plus de preuves solides pour recommander des statines.

### **Annexe 3 : Méthode détaillée de calcul de la probabilité qu'il n'y ait aucun événement dans un délai de plus de 13 mois dans le groupe recevant la Pravastatine Diet Plus**

L'absence d'événements au cours de cette période de plus de 13 mois est indiquée par la ligne noire droite, indiquée par la flèche en gras, à la figure 7-1.

Tout d'abord, la période moyenne entre deux événements consécutifs et son écart-type a été calculée dans le groupe sous régime plus la Pravastatine pendant les 57,5 premiers mois de l'étude (la ligne droite a commencé à apparaître à 57,5 mois). La moyenne était de 0,9 mois[57,5 mois/65 cas (66 cas - le dernier cas à la fin de l'étude)]. L'écart-type a été calculé à partir des valeurs recueillies pour toutes les périodes entre deux événements consécutifs en utilisant le chiffre original de l'étude MEGA (téléchargé du site Web de l'étude et agrandi). Une figure légèrement modifiée est présentée ici comme fig. 7-1. Cette procédure de calcul de l'écart-type n'est pas exempte d'erreur, nous avons donc ajouté une marge de sécurité<sup>2</sup> de 50 % et l'écart-type = 0,9 a été obtenu. Ensuite, la moyenne  $\pm$  SD ( $0,9 \pm 0,9$ ) a été divisée par le produit de  $859^3/3\ 596^4$ , on a obtenu le rapport entre le nombre de participants au régime alimentaire plus le groupe Pravastatine à la fin de l'étude (6 ans) et pendant les 4 premières années, et  $3,8 \pm 3,8$ .

Ensuite, la probabilité d'occurrence d'une ligne droite de 13,1 mois a été calculée en supposant que l'événement MCV suivant se produirait à un intervalle de  $3,8 \pm 3,8$

<sup>2</sup> La « marge de sécurité » signifie ici que les calculs étaient prudents ; en d'autres termes, ils ont été effectués de telle sorte que la valeur finale p était supérieure.

<sup>3</sup> Au lieu du nombre de patients à la fin de l'étude, le nombre moyen de patients au cours de la 6<sup>e</sup> année pourrait être meilleur, mais le nombre moyen n'était pas disponible. Donc, encore une fois pour fournir une marge de sécurité importante, le nombre plus petit de 859 a été utilisé.

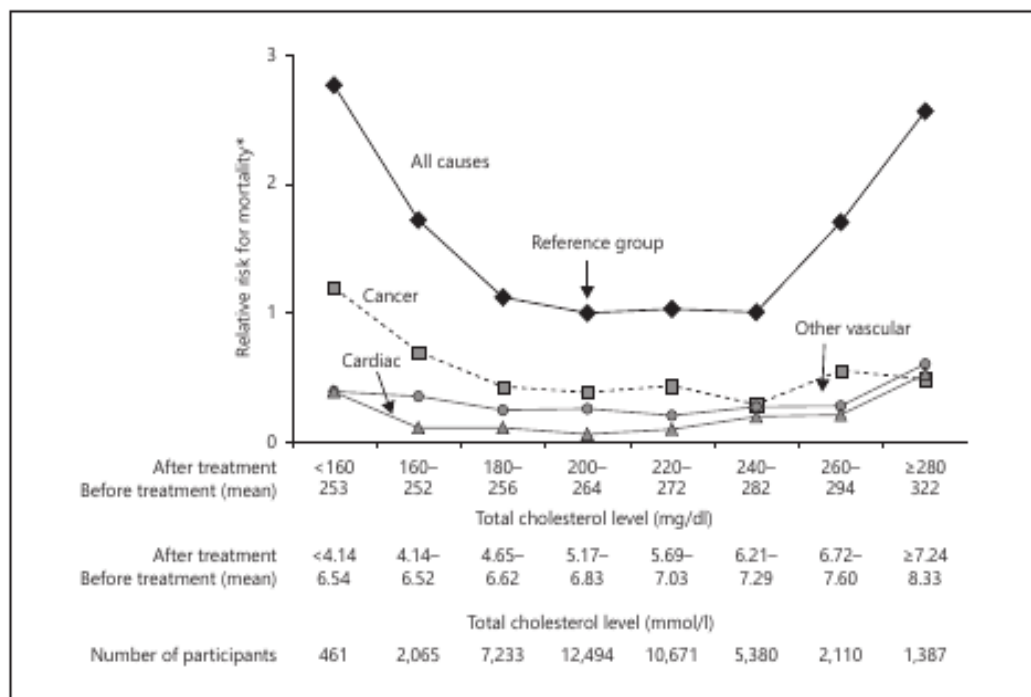
<sup>4</sup> Le nombre moyen de patients au cours des 4 premières années dans le groupe statine:  $(3866 + 3642 + 3490 + 3385) / 4 = 3\ 596$  (voir la partie inférieure de la fig. 7-1).

mois et que cet événement était normalement distribué. La probabilité a été calculée à  $<0,01$  à l'aide d'une table de distribution normale.

Strictement parlant, les méthodes de calcul utilisées ci-dessus peuvent comporter quelques erreurs, mais la marge de sécurité introduite lors du calcul doit être suffisamment importante.

## **7.2 Les lignes directrices du PAC 2012 citent J-LIT, une étude d'intervention, comme étude de cohorte.**

J-LIT et ses sous-analyses sont citées 13 fois dans JASG2012, ce qui en fait l'étude la plus citée selon l'indice JASG2012[3, 6]. Comme son nom l'indique, J-LIT était un essai d'intervention standard. Toutefois, le JASG2012 a utilisé ses données en s'y référant uniquement comme une sorte d'étude de cohorte. J-LIT, le plus grand essai de statines jamais réalisé au Japon, était une étude de 6 ans à l'échelle nationale (cohorte) portant sur 47 294 patients âgés de 35 à 70 ans ayant un taux de cholestérol total  $\geq 220$  mg/dl (5,69 mmol/l). Tous les patients ont reçu de la Simvastatine à étiquetage en clair (5 à 10 mg/jour). Le but de l'étude était de déterminer la relation entre la fréquence des coronaropathies et les concentrations sériques de lipides pendant le traitement par la Simvastatine à faible dose. La figure 7-2 montre la mortalité relative due à toutes les causes, au cancer, aux maladies cardiaques et aux autres maladies cardiovasculaires chez 41 801 participants sans antécédents de coronaropathie. Comme tous les participants ont été traités à la Simvastatine, il n'est pas vraiment approprié d'extrapoler ces résultats à la population générale qui ne prend aucun hypolipidémiant. Cependant, le JASG2012 a utilisé les données des analyses de sous-groupes de cette cohorte pour indiquer le risque posé par des taux élevés de cholestérol chez les personnes atteintes de diabète (JASG2012, p. 35, 87 et 93), les personnes ayant des antécédents familiaux de MCV (également, p. 47), et les personnes âgées (également, p. 103 et 104). En utilisant les données d'une autre analyse de sous-groupe de cette cohorte, JASG2012 affirme que le risque relatif d'infarctus cérébral chez les femmes ayant un taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL)  $\geq 160$  mg/dl (4,14 mmol/l) est deux fois plus élevé que chez celles dont le taux de LDL  $< 120$  mg/dl (3,10 mmol/l) (également, p.109). Ces déclarations dans le JASG2012 basées sur les analyses du sous-groupe J-LIT indiquent à quel point les auteurs du JASG2012 avaient peu de preuves à leur disposition.



**Fig. 7-2.** Relation entre le taux sérique de cholestérol total et la mortalité au cours du traitement par la Simvastatine : étude J-LIT[3]. Au total, 41 801 sujets âgés de 35 à 70 ans sans antécédents de maladie coronarienne (taux de cholestérol  $\geq 220$  mg/dl, 5,69 mmol/l) ont été traités avec 5 à 10 mg de Simvastatine pendant 6 ans. Le groupe de patients présentant des taux de cholestérol compris entre 200 et 219 mg/dl (5,17 et 5,68 mmol/l) a servi de groupe de référence. \* Le risque relatif de mortalité toutes causes confondues a été ajusté en fonction de l'âge de départ, du sexe, de l'hypertension, du diabète sucré et du tabagisme. Les risques relatifs de décès dus au cancer, aux maladies cardiaques et à d'autres maladies vasculaires ont été calculés comme suit : (risque relatif de mortalité toutes causes confondues dans chaque groupe de cholestérol) x groupe).

La proportion de patients atteints de HF dans la cohorte de prévention primaire était de 2,5 % [6], ce qui est >12 fois plus élevé que dans la population générale. C'est l'une des raisons pour lesquelles la mortalité toutes causes confondues présente une courbe en U. La figure 7-2 nous suggère que les sujets ayant des valeurs de cholestérol total  $<260$  mg/dl (6,72 mmol/l) ne devraient pas être traités parce que la mortalité, toutes causes confondues, est inférieure à cette valeur et augmente avec le traitement.

Il y a quelques raisons très importantes (biais) pour lesquelles la mortalité due aux maladies cardiovasculaires (« cardiaques » et « autres vasculaires » dans la figure 7-2) a augmenté chez les personnes ayant un taux de cholestérol élevé pendant le traitement. Le tableau 7-B montre les taux de réduction du cholestérol total dans chaque catégorie de cholestérol indiquée à la figure 7-2. Les réductions absolues et relatives dues au traitement par les statines ont diminué à mesure que les niveaux de

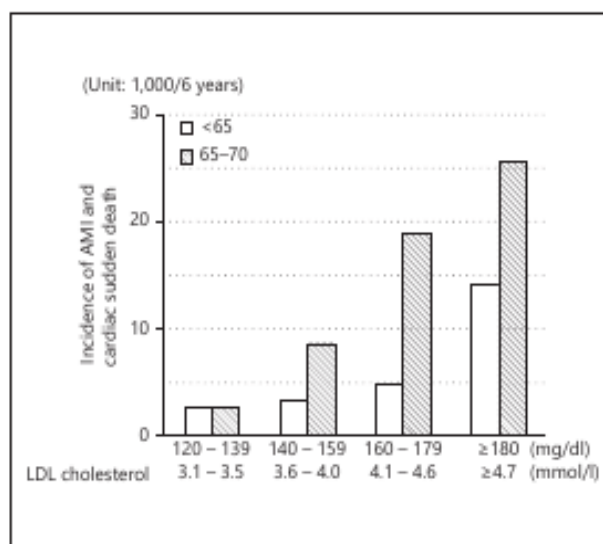
**Tableau 7-B.** Évolution du taux de cholestérol total (CT) dans la cohorte de prévention primaire de J-LIT en fonction du taux pendant le traitement[3]

|     |                                                 |                     |                    |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                   |
|-----|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| (A) | Grouping according to TC level during treatment | (mg/dl)<br>(mmol/l) | <160<br><4.14      | 160–179<br>4.14–4.65 | 180–199<br>4.66–5.17 | 200–219<br>5.18–5.68 | 220–239<br>5.69–6.20 | 240–259<br>6.21–6.71 | 260–279<br>6.72–7.23 | ≥280<br>≥7.24     |
| (B) | Mean baseline TC level                          | (mg/dl)<br>(mmol/l) | 253<br>6.54        | 252<br>6.52          | 256<br>6.62          | 264<br>6.83          | 272<br>7.03          | 282<br>7.29          | 294<br>7.60          | 322<br>8.33       |
| (C) | Estimated mean TC level during treatment        | (mg/dl)<br>(mmol/l) | 145<br>3.75        | 170<br>4.40          | 190<br>4.91          | 210<br>5.43          | 230<br>5.95          | 250<br>6.47          | 270<br>6.98          | 298<br>7.71       |
| (D) | Absolute reduction (B–C)                        | (mg/dl)<br>(mmol/l) | <b>108</b><br>2.79 | <b>82</b><br>2.12    | <b>66</b><br>1.71    | <b>54</b><br>1.40    | <b>42</b><br>1.09    | <b>32</b><br>0.83    | <b>24</b><br>0.62    | <b>24</b><br>0.62 |
| (E) | Relative reduction (D/B)                        |                     | <b>0.43</b>        | <b>0.33</b>          | <b>0.26</b>          | <b>0.20</b>          | <b>0.15</b>          | <b>0.11</b>          | <b>0.08</b>          | <b>0.07</b>       |

See the legend to fig. 7-2 for an explanation. The mean TC level during treatment (item C) was set at the middle of each cholesterol category [item (A)]. With regard to TC categories <160 and ≥280, mean values were estimated by extrapolation using the values in items (D) and (E). Note that both absolute and relative reductions in TC levels [items (D) and (E), respectively] decreased according to cholesterol level during treatment, which suggests that compliance to statins was not good in the high cholesterol groups. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications. Items D and E are our calculations.)

cholestérol, mesurés au départ ou au cours du traitement, augmentaient. Il est probable que l'observance du traitement chez les participants ayant des taux de cholestérol total plus élevés, soit au départ, soit pendant le traitement, était faible. Les réductions relatives du cholestérol total étaient très faibles dans les taux de cholestérol les plus élevés, soit 0,11, 0,08 et 0,07, de l'ordre d'une augmentation du taux de cholestérol dans les trois groupes les plus élevés. L'incidence plus élevée de maladies cardiovasculaires dans ces groupes à taux de cholestérol élevé peut s'expliquer en partie par un faible taux de conformité, qui est très probablement lié à l'observance d'autres traitements comme l'abandon du tabac et l'augmentation de l'exercice. Bien que le fait d'ignorer les conseils en matière d'alimentation était parfois beaucoup plus sain avant l'an 2000, l'année où les résultats du J-LIT ont été rapportés (voir la section 1 ci-dessus et aussi ci-dessous), parce que tous les participants au J-LIT recevaient un traitement aux statines, les conseils en matière d'alimentation n'étaient probablement pas fournis de façon rigoureuse.

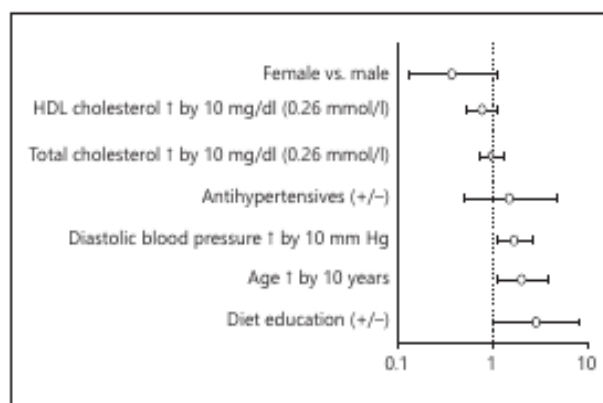
Il y a un autre aspect important que nous devons souligner. Tel que décrit ci-dessus, cette « cohorte » était composée de 2,5 % des patients atteints d'HF (>1 000 participants). Le nombre de participants ayant les taux de cholestérol les plus élevés et les deuxièmes plus élevés n'étaient que de 1 387 et 2 110, respectivement, de sorte que la proportion de patients atteints de HF était très probablement élevée dans ces deux groupes : cette proportion élevée est l'une des principales raisons pour lesquelles leur risque relatif de maladie cardiovasculaire était élevé (figure 7-2). Ainsi, la raison de leur risque relatif élevé n'était pas leur taux de cholestérol élevé, mais la proportion élevée de participants atteints de HF parmi eux.



**Fig. 7-3.** Reproduction approximative d'une partie importante d'une brochure de campagne sur le cholestérol publiée par Daiichi-Sankyo Company, Ltd. l'un des rapports de l'étude J-LIT (figure 1, panneaux A et B)[7]. Notez toutefois que le point de départ de l'axe X est compris entre 120 et 139 mg/dl (3,1 et 3,5 mmol/l): la partie gauche des deux panneaux originaux a été supprimée dans la figure ci-dessous, car les événements coronaires majeurs ont légèrement augmenté. Dans les LDL, les taux de cholestérol sont inférieurs à 100 mg/dl (2,6 mmol/l) et à 100-119 (2,6-3,0) dans le groupe des personnes âgées de 65 à 70 ans. La mortalité toutes causes confondues n'est pas non plus indiquée dans la notice. Voir le texte et le tableau 7-B pour plus de problèmes avec cette notice. Le point important pour nous ici est que le rédacteur en chef des directives de la JAS de 2012 a supervisé la fabrication de ce dépliant. IAM = infarctus aigu du myocarde ; LDL = lipoprotéines de basse densité.

Les conclusions de J-LIT ont également été utilisées par un fabricant de statines dans sa documentation promotionnelle. Fig. 7-3 apparaît dans la brochure de promotion des ventes du fabricant, mais n'est en fait qu'une partie d'un chiffre tiré d'un des rapports de l'étude J-LIT (figure 1, panneaux A et B, dans[7]). Le chiffre initial (panel A pour les participants âgés de moins de 65 ans et panel B pour ceux âgés de 65 à 70 ans) est une sorte de version modifiée de la figure 7-2 en ce sens que le cholestérol total a été changé en cholestérol LDL. Il est important de noter que la brochure ne présente que la partie la plus impressionnante de la figure originale (c.-à-d. le côté droit des panneaux A et B dans[7]) et, ce faisant, exagère la relation entre le cholestérol et l'incidence des maladies coronariennes. La figure semble montrer une différence de 10 fois l'incidence de coronaropathies entre les groupes de cholestérol LDL les plus élevés et les plus faibles. Ce qui nous inquiète le plus, c'est que le dépliant a été produit sous la supervision du rédacteur en chef du JASG2012.





**Fig. 7-4.** Ratios de risque pour l'infarctus aigu du myocarde (IAM), y compris les cas suspects, et la mort subite : étude de contrôle de la correspondance de surface pour J-LIT[8]. Au total, 4 918 participants âgés de 35 à 70 ans présentant des taux de cholestérol élevés (220 à 299 mg/dl, 5,69 à 7,75 mmol/l) ont été suivis pendant 6 ans. Dans un modèle multivarié, les ratios de risque ont été calculés avec ajustement pour l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique et diastolique et la réception d'une éducation alimentaire. Le risque associé à l'éducation diététique était de 2,87 (intervalle de confiance à 95 %, 1,03–7,96): l'éducation diététique à cette époque augmentait en réalité le risque d'IAM. HDL = lipoprotéine de haute densité.

Un autre point à mentionner au sujet de J-LIT était qu'il n'avait pas son propre groupe témoin. Ainsi, pour recueillir des données de référence, Yoshiike et coll. ont suivi une cohorte de référence sans antécédents d'infarctus aigu du myocarde (IAM) pendant six ans dans le cadre de l'étude témoin à appariement régional de l'essai d'intervention sur les lipides du Japon[8]. Au départ, ils espéraient effectuer une étude cas-témoin, mais cela s'est avéré impossible en raison de la rareté des cas. Leur cohorte de référence comprenait 4 918 participants âgés de 35 à 79 ans dont les taux de cholestérol étaient élevés (220-299 mg/dl, 5,69-7,75 mmol/l). Lorsque cette cohorte a été établie, les quatre facteurs suivants ont été appariés pour créer une cohorte semblable à celle de J-LIT : emplacement, sexe, âge (par tranche d'âge de 5 ans) et taux de cholestérol total sérique (6 catégories). Au cours de la période de suivi de six ans, 26 cas d'IAM, 6 cas présumés d'IAM et 4 décès subits ont été enregistrés. Le taux d'incidence des décès subits attribuables à un IAM+ était de 1,24/1 000 années-personnes[8], ce qui est légèrement plus élevé que le taux de 0,91 observé par J-LIT[3]. Malheureusement, l'appariement décrit ci-dessus n'était pas suffisamment équilibré : la cohorte de référence comprenait 44 % d'hommes comparativement à 32 % d'hommes dans la cohorte J-LIT[6] et le pourcentage de participants atteints de diabète était de 4,4 % chez les hommes et de 2,9 % chez les femmes dans la cohorte témoin comparativement à 15 % dans la cohorte J-LIT[3,8]. De plus, les cas présumés

d'IAM ont également été comptés comme des cas d'IAM dans la cohorte de référence. La mortalité toutes causes confondues était de 2,4/1 000 années-personnes dans la cohorte de référence (décès toutes causes confondues/années-personnes suivantes) [8] et estimée à 3,7 en J-LIT (décès toutes causes confondues/6 ans/tous participants - exclus pour diverses raisons)[3]. Bien qu'il soit possible que les statines aient une certaine toxicité en termes de mortalité toutes causes confondues, il n'est pas prudent de conclure quoi que ce soit à partir de ces résultats. Néanmoins, il y a un point très intéressant à faire valoir au sujet de cette étude de cohorte de référence, comme nous le verrons plus loin.

Les rapports de danger (HR) pour l'IAM et la mort subite (n = 36) sont illustrés à la figure 7-4. Il y a deux choses importantes à noter dans cette figure. Premièrement, le taux de cholestérol total n'était pas le facteur déterminant de l'IAM. Ceci est confirmé par le fait que les taux de cholestérol n'étaient pas associés à l'IAM dans la cohorte de référence, comme le montre la figure 7-4 ; les détails de l'incidence de l'IAM selon les taux de cholestérol total sont présentés au tableau 7-C. Deuxièmement, de tous les facteurs de risque, l'éducation alimentaire était le plus grand facteur de risque d'IAM. Cette cohorte comprenait des participants ayant un taux de cholestérol élevé et, naturellement, l'éducation diététique qu'ils ont reçue portait sur la façon de réduire le taux de cholestérol sanguin. Ainsi, compte tenu de ce que nous avons appris plus haut au sujet des conseils alimentaires plus anciens qui n'étaient pas nécessairement appropriés, la raison pour laquelle l'éducation alimentaire était associée de façon significative à l'IAM peut être simplement parce que les participants ayant des taux de cholestérol plus élevés dans la cohorte de référence - qui pourraient avoir plus de possibilités de recevoir cette éducation parce que leurs taux sont plus élevés - présentaient un risque plus élevé de contracter prochainement un IAM. Lorsque l'étude a été réalisée, le concept prédominant pour réduire les taux de cholestérol sanguin était d'avoir un apport plus élevé d'acide linoléique et un apport plus faible en cholestérol. Il était très regrettable pour les participants que les poissons gras, qui contiennent beaucoup de cholestérol, soient évités et qu'ils aient perdu la chance d'avoir une bonne consommation d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque.

Dans l'ensemble, nous ne pensons donc pas que cette étude de cohorte de référence[8] ait vraiment servi de référence pour J-LIT, mais la conclusion d'une relation positive entre l'éducation alimentaire « *plus ancienne* » et les maladies coronariennes est très importante pour interpréter les résultats de l'étude MEGA[1] dont nous avons discuté dans la section précédente...

### 7.3 Failles dans d'autres études d'intervention japonaises

**Tableau 7-C.** Nombre de cas d'infarctus aigu du myocarde (IAM) et de morts subites au cours de la période de suivi de l'étude de contrôle de la région appariée pour J-LIT[8]

|       | Total cholesterol |           | No. of participants | AMI + sudden death |                 |
|-------|-------------------|-----------|---------------------|--------------------|-----------------|
|       | mg/dl             | mmol/l    |                     | no. of cases       | incidence rate* |
| Men   | 220–239           | 5.69–6.20 | 1,193               | 13                 | 1.89            |
|       | 240–259           | 6.21–6.71 | 623                 | 6                  | 1.64            |
|       | 260–279           | 6.72–7.23 | 272                 | 2                  | 1.21            |
|       | 280–299           | 7.24–7.75 | 83                  | 1                  | 1.97            |
|       | Subtotal          |           | 2,171               | 22                 | 1.73            |
| Women | 220–239           | 5.69–6.20 | 1,379               | 7                  | 0.86            |
|       | 240–259           | 6.21–6.71 | 794                 | 4                  | 0.85            |
|       | 260–279           | 6.72–7.23 | 416                 | 0                  | 0.00            |
|       | 280–299           | 7.24–7.75 | 158                 | 3                  | 3.15            |
|       | Subtotal          |           | 2,747               | 14                 | 0.86            |
| Total |                   |           | 4,918               | 36                 | 1.24            |

A total of 4,918 participants were followed for 6 years. Those receiving dietary education were 10.5% of men and 18.8% of women. Interestingly, dietary education was the biggest risk factor for AMI and sudden death (see fig. 7-4). When the data in this table are taken into account, the risk of dietary education cannot simply be explained by a possible combination of a very high AMI incident rate and a possible high dietary education rate in participants with hypercholesterolemia. Cholesterol level had nothing to do with AMI (fig. 7-4). Rather it seems that the recommended diet at that time was unsuitable; butter was replaced with margarine, saturated fats were replaced with linoleic acid, fatty fish was replaced with lean fish, etc. \* No. of cases/1,000 person-years. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

#### L'essai PATE

Le problème que nous rencontrons le plus souvent avec les essais interventions japonais est l'absence de groupes témoins valides. De plus, aucune procédure à double insu n'est adoptée dans les essais à long terme. L'essai PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly), qui a évalué l'efficacité de la Pravastatine chez une population âgée, en est un exemple[9]. L'étude a comparé deux doses de Pravastatine, 5 mg/j et 10-20 mg/j, pour une période moyenne de 3,9 ans. Les participants étaient des hommes et des femmes recrutés parmi 52 institutions participantes. Comme le montre le tableau 7-D, ils étaient tous âgés de  $\geq 60$  ans, avec ou sans antécédents de maladie cardiovasculaire, et présentaient des taux de cholestérol total sérique de 220-280 mg/dl (5,69-7,24 mmol/l). Ils ont été répartis dans l'un ou l'autre groupe selon la méthode de minimisation des pièces biaisées, en utilisant les antécédents de maladie, le taux de cholestérol total et l'établissement de recherche comme facteurs d'équilibre. Malheureusement, la randomisation n'a pas réussi en ce qui concerne le ratio hommes/femmes entre les groupes, et il y avait aussi une proportion significativement plus élevée d'hommes dans le groupe recevant la faible dose (24,0 %) que dans le groupe recevant la dose standard (17,5 %) (tableau 7-D). Étant donné que le critère d'évaluation principal de l'essai était l'incidence combinée de tout type d'événements

cardiovasculaires mortels et non mortels - y compris l'angine de poitrine, qui dépend fortement de la décision subjective des médecins participants - et que l'essai n'était pas à double insu, il faut interpréter avec prudence la fréquence considérablement plus faible chez le groupe recevant la dose standard que chez celui recevant la faible dose (voir la partie inférieure du tableau 7-D). En fait, le nombre de cas d'angine de poitrine dans les groupes à faibles doses et le nombre de cas d'angine de poitrine à faible dose dans les groupes à hautes doses étaient respectivement de 10 et 6 (tableau 7-D) comparativement à 6 et 8 décès au total (le diagnostic le plus fiable d'un événement cardiovasculaire), respectivement.

De plus, cette différence significative du critère d'effet primaire a été observée dans la situation où la proportion d'hommes était supérieure de 37 % (6,5 % en termes absolus) dans le groupe recevant la faible dose que dans le groupe recevant la dose élevée. Bien que les auteurs de l'étude aient effectué des analyses de sous-groupes très complexes, la valeur des résultats est limitée à notre avis parce que ces sous-groupes comprenaient des cas d'angine de poitrine.

#### *L'étude KLIS*

Nous mentionnons cette étude parce que les comités de la Société japonaise d'athérosclérose responsables de l'élaboration des lignes directrices ont fait référence aux résultats des analyses des sous-groupes du KLIS à plusieurs reprises dans le passé, dont une fois dans JASG2012.

Toutefois, nous avons un certain nombre de préoccupations quant à la robustesse de ses conclusions.

L'étude Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) était à l'origine prévue comme un essai comparatif randomisé pour étudier les effets de la Pravastatine (10-20 mg/jour) sur l'effet primaire de la prévention des événements coronariens et de l'infarctus cérébral chez les hommes japonais âgés de 45 à 74 ans avec des taux de cholestérol total sérique de 220-299 mg/dl (5,69-7,75 mmol/l)[10].

La période de suivi était de 5 ans en moyenne. Les participants atteints d'hypercholestérolémie primaire (n = 5 640) ont été répartis dans le groupe traité par la Pravastatine ou dans le groupe traité de façon classique. Le traitement conventionnel comprenait des modifications du mode de vie et des médicaments hypolipédémiantes autres que les statines (c.-à-d. probucol et bézafibrate). Malheureusement, dans cette étude aussi, il semble que la randomisation n'ait pas réussi.

**Tableau 7-D.** *Caractéristiques des participants au départ et résultats de l'essai PATE[9]*

|                                        |                             | Low dose group  | Standard dose group |
|----------------------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|
| <i>Baseline characteristics</i>        |                             |                 |                     |
| No. of participants                    |                             | 334             | 331                 |
| Men/women                              |                             | 80/254          | 58/273*             |
| (men)                                  |                             | <b>(24.0%)</b>  | <b>(17.5%)</b>      |
| Total cholesterol (mg/dl)              |                             | 253±15          | 253±15              |
| (mmol/l)                               |                             | 6.54±0.39       | 6.54±0.39           |
| Complications                          |                             | 95 (28%)        | 82 (25%)            |
|                                        | Myocardial infarction       | 11 (3%)         | 11 (3%)             |
|                                        | Angina pectoris             | 33 (10%)        | 31 (9%)             |
|                                        | Cerebrovascular disease     | 48 (14%)        | 38 (11%)            |
|                                        | Arteriosclerosis obliterans | 2 (1%)          | 3 (1%)              |
| <i>Results: No. of events (deaths)</i> |                             |                 |                     |
| <i>Classification of events</i>        |                             |                 |                     |
| Cardiovascular disease                 |                             |                 |                     |
| Cerebrovascular disease                | Cerebral hemorrhage         | 2               | 0                   |
|                                        | Cerebral infarction         | 15 (1)          | 11 (2)              |
|                                        | Transient ischemic attack   | 1               | 1                   |
|                                        | Subarachnoid hemorrhage     | 1 (1)           | 0                   |
| Cardiac disease                        |                             |                 |                     |
|                                        | Myocardial infarction       | 7 (3)           | 4 (3)               |
|                                        | Angina pectoris             | <b>10</b>       | <b>6</b>            |
|                                        | Cardiac failure             | 0               | 1 (1)               |
|                                        | Arrhythmia                  | 2               | 2                   |
| Peripheral vascular disorders          |                             |                 |                     |
|                                        | Arteriosclerosis obliterans | 2               | 2                   |
|                                        | Dissecting aortic aneurysm  | 0               | 1 (1)               |
|                                        | Left upper limb thrombosis  | 1               | 0                   |
| Sudden death                           |                             | 1 (1)           | 1 (1)               |
| Total cardiovascular events (deaths)   |                             | 42 ( <b>6</b> ) | 29 ( <b>8</b> )**   |
| Deaths due to other causes             |                             | 14              | 6                   |
| Total number of deaths                 |                             | 20              | 14                  |

A total of 665 participants aged  $\geq 60$  years ( $73 \pm 6$  years) with serum cholesterol levels of 220–280 mg/dl ( $5.69$ – $7.24$  mmol/l) were randomly allocated to either to the low-dose pravastatin (5 mg/dl) group or standard-dose pravastatin (10–20 mg/dl) group and followed for 3–5 years (mean: 3.9 years). It appears difficult to conclude from these results that the higher statin dose was better than the low dose (see the text for details). \*  $p = 0.049$ , Chi-square test; \*\*  $p = 0.046$ , generalized Wilcoxon test, but  $p = 0.096$ , log-rank test. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

L'affectation a été effectuée par la méthode de l'enveloppe. Chaque médecin participant à l'étude a reçu au moins une série de quatre enveloppes numérotées et scellées : la première enveloppe devait être ouverte seulement pour le premier des patients admissibles du médecin et les instructions fournies dans l'enveloppe devaient être suivies en conséquence ; la deuxième enveloppe devait être ouverte seulement pour le deuxième patient admissible, etc. De cette façon, un nombre égal de patients devait être réparti au hasard entre deux groupes. Cependant, il semble que cela ne se soit pas déroulé comme prévu, comme en témoigne le fait que 3 061 patients ont été répartis dans le groupe Pravastatine et 2 579 dans le groupe traitement conventionnel, avec des taux de cholestérol total de base respectifs de  $259 \pm 26$  et  $246 \pm 20$  mg/dl ( $6,69 \pm 0,70$  et  $6,35 \pm 0,52$  mmol/l,  $p = 0,001$ )[11]. Cela suggère que les médecins préféraient traiter leurs patients avec des statines, en particulier ceux dont le taux de cholestérol était très élevé, et qu'ils mettaient souvent de côté les enveloppes pour le traitement conventionnel jusqu'à ce qu'ils atteignent les enveloppes pour le traitement avec la Pravastatine. De plus, nous notons qu'à l'origine, 5 640 patients ont été répartis entre les deux groupes, mais qu'avant l'analyse des données, près d'un tiers ont été exclus

pour diverses raisons. L'un des rapports présentant les résultats de l'étude[10], mais pas l'étude elle-même[11], explique que cette exclusion a été faite parce qu'il y avait très peu de patients présentant un taux de cholestérol total sérique  $\geq 300$  mg/dl (7,76 mmol/l) dans le groupe traité conventionnellement, et qu'ils étaient exclus pour garantir la comparabilité entre les deux groupes. La section sur l'analyse statistique du présent document indique : Comme KLIS était une étude d'observation, une analyse basée sur un protocole a été utilisée avec ajustement pour les facteurs de risque coronariens au départ.[10] (p.112). Nous ne comprenons pas vraiment ce que signifie cette phrase, étant donné que le « je » dans le nom de l'étude signifie « intervention ».

### *L'essai MUSASHI-AMI*

Étude multicentrique sur la stratégie d'hypolipémiants agressifs par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase chez des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (étude MUSASHI-AMI)[12] est un exemple typique d'un essai d'intervention japonais qui présentait des faiblesses en raison de sa conception à étiquetage ouvert. Les patients consécutifs admissibles atteints d'IAM ( $n = 486$ ) qui ont été admis dans 54 centres médicaux de 28 préfectures du Japon ont été répartis au hasard soit dans le groupe des statines (traitement standard à étiquetage en clair avec statines), soit dans le groupe des non-statines (traitement standard) dans les 96 heures suivant le début de l'IAM. Ceux qui avaient utilisé des agents hypolipémiants au cours des trois mois précédents et ceux qui présentaient une HF ont été exclus. Les patients ont été suivis pendant 24 mois, avec une période de suivi moyenne de 416 jours. Le critère d'évaluation principal était une combinaison de décès d'origine cardiovasculaire, d'IAM non fatale, d'ischémie myocardique symptomatique récurrente avec des preuves objectives d'une réhospitalisation d'urgence, d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant une réhospitalisation d'urgence et d'AVC non fatal. Les caractéristiques des participants au départ et les nouveaux résultats sont présentés au tableau 7-E. Les critères d'évaluation primaires combinés étaient 15 et 29 dans les groupes des statines et des autres groupes, respectivement, dont la différence de risque absolue a été de 5,2 % ( $p = 0,0433$  selon le test du rang logarithmique)[12].

**Tableau 7-E.** Caractéristiques des participants au départ et résultats de l'enquête MUSASHI-AMI[12]

| Characteristics and primary events                                   | Statin group | Nonstatin group | p-value       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------|
| <i>Baseline characteristics</i>                                      |              |                 |               |
| No. of participants                                                  | 237          | 244             |               |
| Men                                                                  | 190 (80)*    | 193 (79)        |               |
| Total cholesterol (mg/dl)                                            | 208±17       | 206±17          |               |
| (mmol/l)                                                             | 5.38±0.44    | 5.33±0.44       |               |
| Previous myocardial infarction                                       | 10 (4)       | 15 (6)          |               |
| Hypertension                                                         | 149 (63)     | 142 (58)        |               |
| Current smoking                                                      | 131 (55)     | 130 (53)        |               |
| Diabetes mellitus                                                    | 83 (35)      | 61 (25)         |               |
| ST-segment elevation myocardial infarction                           | 208 (88)     | 219 (90)        |               |
| Appearance of new Q wave                                             | 161 (68)     | 180 (74)        |               |
| Nitrates                                                             | 65 (27)      | 94 (39)         | p < 0.05**    |
| <i>Results: primary endpoint events</i>                              |              |                 |               |
| No. of participants                                                  | 237          | 244             |               |
| Cardiovascular death                                                 | 2            | 1               |               |
| Nonfatal acute myocardial infarction                                 | 3            | 0               |               |
| Symptomatic myocardial ischemia requiring emergent rehospitalization | 6            | 17              |               |
| Heart failure requiring emergent rehospitalization                   | 1            | 9               |               |
| Stroke                                                               | 3            | 2               |               |
| Total                                                                | 15           | 29              | p = 0.0433*** |

The MUSASHI-AMI Trial was a prospective, randomized, open-label trial examining the effect of statins in Japanese patients with acute myocardial infarction (AMI). Patients were randomly assigned to receive any available statin (n = 241) within 96 hours of AMI onset or no statin (n = 245) and were followed for 24 months. The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, nonfatal acute myocardial infarction, recurrent symptomatic myocardial ischemia, congestive heart failure, and stroke. There is a discrepancy between the event rates of objective endpoints (cardiovascular deaths and nonfatal AMI) and nonobjective events depending on physicians' judgement (rehospitalization due to heart failure that did not have any objective evidence). \* Percentage in parentheses. \*\* p = 0.012 by Fisher's exact test; odds ratio = 0.60 (95% CI: 0.41 to 0.89) according to our calculation. \*\*\* Note the absolute differences: 11% for nitrate users at baseline and 5.2% for primary outcome. (See the text.) (Reproduced with permission from the publisher, with slight modifications.)

Le plus gros problème de cet essai est que le nombre d'utilisateurs de nitrates, qui est sérieusement lié au critère d'évaluation principal, dans le groupe des statines était significativement plus faible que dans le groupe des non-statines. La différence absolue entre les deux était de 11 % ( $94/244 - 65/237 = 0,11$ ), soit plus du double du résultat principal (5,2 %), et non corrigée. Un autre problème est que l'un des facteurs les plus importants de cette différence de 5,2 % - l'insuffisance cardiaque nécessitant une réhospitalisation d'urgence (tableau 7-E) - n'était pas fondé sur des preuves. Comme il s'agissait d'un essai ouvert, le jugement des physiothérapeutes de réhospitaliser les patients aurait pu être facilement biaisé. La même préoccupation s'applique en cas d'ischémie myocardique symptomatique nécessitant une réhospitalisation d'urgence. Ici, « symptomatique » signifie que les médecins évaluateurs ont été en mesure de prendre une décision subjective quant à savoir si leurs patients souffraient d'ischémie myocardique, sans avoir besoin de preuves objectives. De plus, l'évaluation de la nécessité d'une « réhospitalisation » est subjective. Il existe un écart important entre le jugement subjectif des médecins (événements nécessitant une réhospitalisation émergente) et les critères d'évaluation objectifs (décès cardiovasculaire, IAM non fatal et AVC). Le nombre d'événements subjectifs était de 7 dans le groupe des statines et de

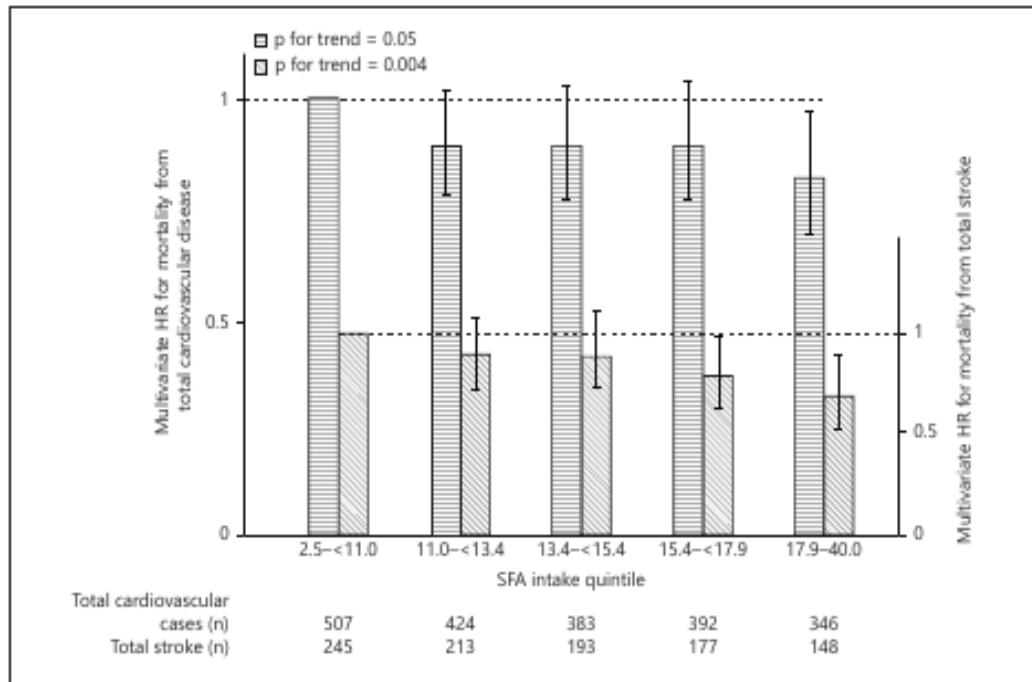
26 dans le groupe des non-statines, et le nombre correspondant pour les événements objectifs était également de 8 et 3 ( $p = 0,0018$ , test du Khi-deux réalisé par nos soins). Paradoxalement, il s'agit là du résultat le plus significatif de l'étude MUSASHI-AMI, à l'exception des changements dans les taux de cholestérol entre les groupes. Si nous ne tenons pas compte des jugements subjectifs, le procès n'aurait pas trouvé de conclusions significatives. Fait intéressant, les auteurs de l'étude concluent dans le résumé du rapport d'étude que « *la thérapie hypolipémiante précoce avec statines diminue les événements cardiovasculaires récurrents, en particulier l'insuffisance cardiaque congestive* »[12] (p. 1165).

Un résultat important de cet essai est que, sans inclure les patients atteints d'HF et les utilisateurs d'agents hypolipémiants, la valeur moyenne du cholestérol total chez les patients consécutifs présentant un IAM était de 207 mg/dl (5,35 mmol/l) (voir tableau 7-E) ; cette valeur est plutôt faible. En supposant que les valeurs de cholestérol sont normalement distribuées lorsque les patients atteints d'hypercholestérolémie sont exclus, nous estimons, à partir du tableau 7-E, que 78 % de tous les patients qui ont subi un IAM dans cet essai avaient un taux de cholestérol total <220 mg/dl (5,69 mmol/l). Ce résultat indique que la campagne anti-cholestérol ne fonctionne pas au Japon : la majorité des cas d'IAM sont survenus dans la plage dite normolipémiémique. Les données sur la mortalité toutes causes confondues dans les deux groupes ne sont pas disponibles.

#### **7.4 Les acides gras saturés devraient-ils être réduits ?**

Les recommandations concernant l'apport en lipides décrites dans la section sur l'alimentation du chapitre 7 du JASG2012[2] peuvent être résumées comme suit : réduire l'apport en acides gras saturés (AGS), en cholestérol et en acides gras trans et augmenter l'apport en acides gras n-3 du poisson. Mais existe-t-il des preuves fiables de la réduction de la consommation d'AGS dans la population japonaise ? La réponse est non. Les chercheurs japonais n'ont jamais réussi à réduire les maladies coronariennes en limitant l'apport en AGS. Cette notion est plus ou moins applicable dans le monde entier[13]. Bien qu'un léger effet positif ait été observé il y a des décennies dans les pays occidentaux pour le remplacement des AGS par des huiles végétales contenant des acides gras polyinsaturés (AGPI), les effets bénéfiques du remplacement peuvent s'expliquer par le traitement du déficit en AGPI n-3 par l'acide linoléique  $\alpha$  (un AGPI n-3, qui peut être désaturé et allongé en AGPI n-3 plus longs, soit les acides eicosapentaénoïques et docodexène dans le foie) présents dans les huiles



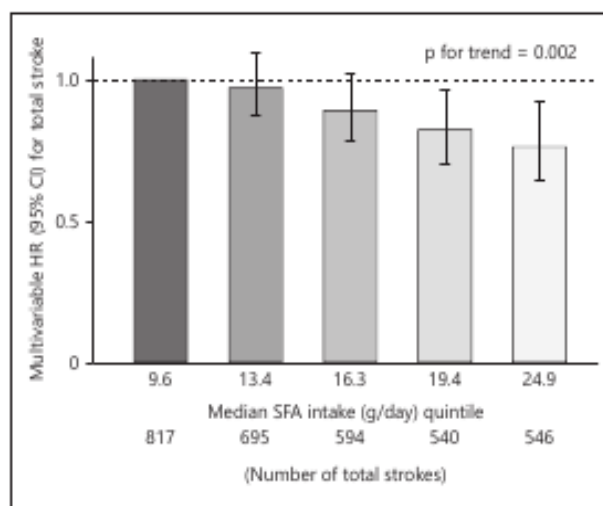


**Fig. 7-5.** Rapports de risque (HR) multivariés pour la mortalité par maladie cardiovasculaire totale et accident vasculaire cérébral total selon le quintile d'ingestion d'acide gras saturé (SFA): Étude de cohorte collaborative pour l'évaluation du risque de cancer (JACC) au Japon[17]. Au total, 58 453 hommes et femmes japonais ont été suivis pendant 14,1 ans. Les FC ont été ajustées en fonction de l'âge, du sexe, des antécédents d'hypertension et de diabète, du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'indice de masse corporelle, du stress mental, de la marche, des sports, du niveau d'éducation et des apports alimentaires en cholestérol, n-3 et n-6, acides gras polyinsaturés, légumes et fruits. Les échelles verticales des deux côtés sont proportionnelles au nombre total de cas ( $n = 2\ 052$  pour la maladie cardiovasculaire totale,  $n = 976$  pour l'AVC total).

végétales[13]. Étant donné que les habitants des pays occidentaux n'ont ingéré que 0,3 à 0,5 % d'énergie sous forme d'acide linoléique  $\alpha$  et très peu de poissons avant et vers l'an 2000[13] et que les besoins quotidiens en acide linoléique  $\alpha$  étaient estimés à 0,2-0,3 énergie pour cent chez les patients ayant une nutrition parentérale totale à long terme en Norvège[14], une proportion considérable (au moins 20 % selon nos estimations) de personnes souffrait d'une carence en AGPI n-3 ou d'une carence en acide linoléique  $\alpha$  dans les pays occidentaux à cette époque. En fait, la consommation d'huile végétale en 1961-63 dans de nombreux pays occidentaux, à l'époque où de nombreux essais de remplacement de l'AGS par des AGPI étaient en cours n'était que la moitié de ce qu'elle était en 2000-2002[15]. En conséquence, il est fort probable qu'il n'existe pas d'intervention fiable des études indiquant que les AGS devraient être réduites.

De plus, il est possible que des données importantes de certains essais d'intervention n'ont pas été signalés, qui pourraient aller à l'encontre de l'idée que le remplacement de l'AGS par des AGPI est bon pour le cœur, en particulier dans le cas du remplacement sélectif de l'acide linoléique. Comme dans l'affaire Ramsden et al[16] ont récemment réévalué l'étude Sydney Diet Heart Study menée entre 1966 et 1973 avec de nouvelles données et mis à jour une méta-analyse sur l'efficacité d'un tel remplacement. L'étude Sydney Diet Heart Study, portant sur 458 hommes âgés de 30 à 59 ans ayant récemment subi un accident coronarien, a recommandé que les hommes du groupe diététique remplacent les graisses saturées alimentaires (provenant de graisses animales, de margarines communes et de shortenings) par l'acide linoléique (provenant d'huile de carthame et de margarine polyinsaturée d'huile de carthame). Le groupe témoin n'a reçu aucune instruction diététique spécifique ni aucun aliment à l'étude. Tous les aspects non alimentaires ont été conçus pour être équivalents dans les deux groupes. Le régime de remplacement a en fait augmenté les taux de mortalité toutes causes (FC : 1,62, 1,00-2,64), coronaropathie (FC : 1,74, 1,04-2,92) et maladies cardiovasculaires (FC : 1,70, 1,03-2,80). La méta-analyse mise à jour par Ramsden et coll. des essais d'intervention sur l'acide linoléique n'a révélé aucun avantage cardiovasculaire, et le remplacement sélectif des AGS par l'acide linoléique pourrait même être un facteur de risque pour de décès par coronaropathie (HR : 1,33, 0,99-1,79)[16]. L'étude de Sydney Diet Heart Study, dans le cadre d'une étude d'intervention, montre que l'huile de carthame utilisée dans cette étude ne contient essentiellement pas d'acide  $\alpha$ -linoléique et n'améliore pas le déficit en AGPI n-3, mais plutôt qu'elle détériore (augmente) le rapport n-6. aux AGPI n-3.

Une étude de cohorte intéressante menée au Japon a montré les effets bénéfiques d'une consommation plus élevée de AGS. L'étude de cohorte collaborative japonaise pour l'évaluation du risque de cancer (JACC) comprenait 58 453 adultes japonais (23 024 hommes et 35 429 femmes) âgés de 40 à 79 ans au départ (1988-1990) qui ont rempli un questionnaire sur la fréquence alimentaire[17]. Les participants ont été suivis pendant 14,1 ans, au cours desquels 976 cas d'AVC ont été enregistrés. On a examiné les associations entre l'apport en AGS énergétique et la mortalité due aux accidents vasculaires cérébraux et aux maladies du cœur, en tenant compte de l'âge, du sexe, du risque de maladie cardiovasculaire et des facteurs diététiques. On a observé une association inversement proportionnelle significative entre l'apport en AGS et la mortalité par AVC total (fig. 7-5). On n'a pas constaté de lien entre les maladies cardiaques et l'apport en AGS (FC multivariées pour les quintiles d'apport en AGS les



**Fig. 7-6.** Rapport de risque (HR) multivariable pour accident vasculaire cérébral incident en fonction du quintile d'ingestion d'acide gras saturé (AGS): étude JPHC[18]. Au total, 38 084 hommes et 43 847 femmes sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou de cancer ont été suivis pendant une période moyenne de 11,1 ans. Les FC ont été ajustées en fonction de l'âge, du sexe, de l'apport énergétique, de la cohorte, du tabagisme, de l'alcool, de l'indice de masse corporelle, des sports (loisir, marche et position debout), du stress mental perçu et des apports nutritionnels en glucides à valeur énergétique, protéines, cholestérol, légumes, fruits et calcium. L'apport en AGS était ajusté en fonction de l'énergie. Voir également le tableau 7-F pour les RS pour l'infarctus du myocarde, la mort subite et la maladie cardiovasculaire totale. IC = intervalle de confiance.

plus élevés et les plus faibles) : 0.89, 0.68–1.15,  $n = 836$ ). On a observé une tendance à la baisse de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires avec une augmentation de l'apport en AGS ( $p$  pour tendance = 0,05) (fig. 7-5).

Plus récemment, l'étude prospective du Japan Public Health Center (JPHC) a publié un nouveau rapport[18]. Après avoir exclu les participants ayant des antécédents d'IM, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral ou de cancer, les données ont été analysées pour un total de 81 931 adultes (38 084 hommes et 43 847 femmes) âgés de 56,7 ans au départ et suivis pendant 11,1 années en moyenne. Les FC ont été déterminées pour l'AVC total incident (accident ischémique cérébral, hémorragie intraparenchymateuse et hémorragie sous-arachnoïdienne), l'IM et la mort cardiaque subite dans les quintiles alimentaires de l'AGS (évalués au moyen d'un questionnaire sur la fréquence des aliments). Des associations inverses significatives ont été observées entre la consommation de HFA et l'AVC total (fig. 7-6). Selon le rapport, une association positive a été observée entre l'apport d'AGS et l'IM principalement chez les hommes (FC multivariées pour les quintiles supérieur et inférieur) : 1,39, 0,93-2,08,  $p$  pour tendance = 0,046). Cependant, la mort cardiaque subite a montré une tendance

inverse à l'association avec l'apport en AGS (HR : 0,39, 0,15-0,99, p pour tendance = 0,06). Bien que les morts cardiaques subites ne représentaient que 16 % du nombre total d'événements coronariens (les coronaropathies étaient définies comme des infarctus du myocarde ou mort cardiaque subite dans la section sur les méthodes du rapport d'étude[18]), un HR significativement plus bas pour la mort cardiaque subite dans le quintile supérieur de l'AGS aurait annulé la signification (p = 0,046 pour l'IM) si les deux événements avaient été combinés pour constituer le nombre d'infarctus et de morts soudaines de MC comme définis (Tableau 7-F). Il semblerait que les auteurs de ce rapport hésitent à démontrer l'innocuité de l'ingestion de AGS. En fait, dans la section de discussion, les auteurs déclarent : « *Par conséquent, une recommandation visant à augmenter l'apport en AGS ne peut pas[être] formulée au Japon[à l'heure actuelle], puisque l'apport en AGS et le taux d'incidence des maladies coronariennes augmentent chez les hommes japonais en milieu urbain* ». De plus, nous trouvons étrange que le titre du rapport, « *Dietary intake of satu-rated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities : the JPHC Study* », comprenne l'expression « *coronary heart disease* », mais que nulle part dans le rapport on ne donne les RH multivariées pour les maladies coronariennes.

Ensuite, nous aimerions mentionner une étude épidémiologique prospective de 14 ans (en moyenne) d'Iso et al. qui a pris fin en 1997 au Japon et a été publiée en 2003[19]. Leur étude offre un soutien raisonnable à l'apport d'AGS qui ne devrait pas être évité, surtout pour la prévention de l'hémorragie cérébrale. La relation entre une faible consommation de graisse saturée (et de protéines animales) et le risque d'hémorragie intraparenchymateuse a été examinée chez 4 775 Japonais âgés de 40 à 69 ans dans 5 communautés qui ont effectué un seul rappel alimentaire de 24 heures. Sur les 5 communautés, 2 se trouvaient dans une zone rurale du nord-est, 1 dans une banlieue urbaine de l'ouest, 1 dans une zone rurale du sud-ouest et 1 dans le centre du Japon. Comme le montre la figure 7-7, l'apport en AGS a été associé linéairement à une diminution des risques relatifs multivariés d'hémorragie intraparenchymateuse incidente (p pour tendance = 0,005). L'apport en protéines animales avait tendance à être inversement corrélé au risque. Bien que la valeur p de la tendance était de 0,25, le risque relatif multivarié était inversement associé à l'apport en cholestérol (risque relatif : 1,0, 0,98, 0,74 et 0,71 pour les quartiles d'apport en cholestérol en augmentation). Malheureusement, le rapport ne mentionne pas les risques relatifs des autres types d'AVC. Étant donné que cette étude a été menée entre les années 1970 et 1990,

l'apport en AGS était encore faible comparativement à celui observé dans des études plus récentes.

Enfin, nous devrions discuter des résultats de l'Étude sur la santé des adultes (PAPA), qui a évalué l'apport en AGS, particulièrement en ce qui a trait à la mort par infarctus cérébral[20]. Les participants étaient une sous-cohorte de l'étude clinique de l'étude sur la durée de vie (Life Span Study)[21]. La LSS est une cohorte de 120 000 personnes (93 000 survivants de la bombe atomique et 27 000 personnes non exposées) qui résidaient à Hiroshima et Nagasaki dans les années 1950. Une étude prospective portant sur 3 731 Japonais et Japonaises âgés de 35 à 89 ans a été menée de 1984 à 2001. L'apport alimentaire a été estimé au départ à l'aide d'un journal intime tenu 24 heures sur 24. Au cours de la période de suivi, 60 décès par infarctus cérébral ont été enregistrés. Des apports élevés de graisses animales et de cholestérol étaient significativement associés à une réduction du risque de décès par infarctus cérébral (fig. 7-8). Un apport élevé d'AGS était linéairement associé à une faible mortalité due à un infarctus cérébral, mais la tendance n'était pas significative. Les dangers relatifs corrigés selon l'âge et le sexe et ajustés en fonction de plusieurs variables (intervalles de confiance à 95 %) étaient de 1,00, 0,85 (0,46-1,54) et 0,58 (0,28-1,20) pour augmenter les tertiles d'apport en AGS ( $p = 0,14$ ), les apports moyens (g/jour) étant respectivement de 7, 12 et 21. Comme on pouvait s'y attendre, l'ingestion de protéines animales était inversement associée aux décès cérébraux en cours de fumigation ; les risques relatifs respectifs étaient de 1,00, 0,54 (0,28-1,03) et 0,45 (0,23-0,89) dans l'ordre d'une augmentation des tertiles d'ingestion de protéines animales ( $p = 0,018$ ).

Cette section posait la question de savoir si l'apport en AGS devrait être réduit dans la population japonaise, et nous avons fourni des preuves à l'appui de notre réponse que ce ne devrait pas être le cas. Toutefois, le JASG2012 néglige complètement de citer les conclusions susmentionnées du Japon. Peut-être que le Comité JASG2012 pourrait soutenir que ces études ont été menées il y a une vingtaine d'années, alors que les Japonais n'avaient pas un apport élevé de AGS. Nous contrecarrerions le fait que, comme le montre l'étude JPHC publiée en 2013[18], l'AGS demeure un facteur de risque négatif d'AVC et ne constitue pas du tout un facteur de risque de coronaropathie si la mort cardiaque subite est considérée comme une coronaropathie. Donc l'idée que nous devrions limiter notre consommation de protéines et de graisses animales, en particulier les AGS, a perdu son fondement scientifique. De plus, contrairement au JASG2012, les données en provenance du Japon indiquent que nous devrions en fait augmenter notre consommation de AGS. Nous terminons en soulignant que la

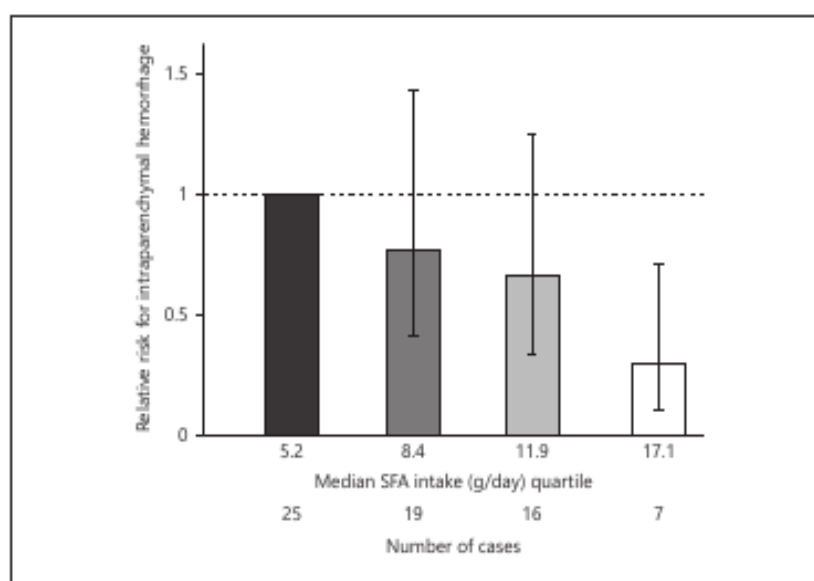
consommation de AGS et l'incidence infarctus cérébraux étaient inversement associés ( $p = 0,002$ ) même dans l'une des études les plus célèbres, la Framingham Heart Study[22], où les hommes américains d'âge moyen consommaient plus de graisses animales que le citoyen japonais moyen.

**Tableau 7-F.** *Rapports de risque multivariés (intervalles de confiance à 95%) des maladies cardiovasculaires totales, des infarctus du myocarde et de la mort subite d'origine cardiaque en fonction du quartile d'apport en acides gras saturés : étude JPHC[18]*

| Median SFA intake quartile (g/day)  | Q1<br>9.6  | Q2<br>13.4  | Q3<br>16.3    | Q4<br>19.4  | Q5<br>24.9  | p for trend                   |
|-------------------------------------|------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------------------------|
| <i>Total cardiovascular disease</i> |            |             |               |             |             |                               |
| No. of cases                        | 996        | 812         | 724           | 664         | 671         | p = 0.01                      |
| Multivariable HR                    | 1.0        | 0.94        | 0.91          | 0.86        | 0.82        |                               |
| 95% CI                              |            | 0.85–1.05   | 0.81–1.03     | 0.75–0.98   | 0.69–0.96   |                               |
| <i>Myocardial infarction</i>        |            |             |               |             |             |                               |
| No. of cases                        | 142*       | 104         | 125           | 115         | 124         | p = 0.046                     |
| Multivariable HR                    | 1.0        | 0.90        | 1.24          | 1.24        | 1.39        |                               |
| 95% CI                              |            | 0.68–1.18   | 0.93–1.67     | 0.88–1.75   | 0.93–2.08   |                               |
| <i>Sudden cardiac death</i>         |            |             |               |             |             |                               |
| No. of cases                        | 43         | 24          | 13            | 19          | 17          | p = 0.06                      |
| Multivariable HR                    | <b>1.0</b> | <b>0.53</b> | <b>0.29</b>   | <b>0.42</b> | <b>0.39</b> |                               |
| 95% CI                              |            | 0.30–0.93   | 0.14–0.60     | 0.19–0.92   | 0.15–0.99   |                               |
| <i>Coronary heart disease**</i>     |            |             |               |             |             |                               |
| No. of cases                        | 185        | 128         | 138           | 134         | 141         | Most probably not significant |
| Multivariable HR                    |            |             | Not available |             |             |                               |
| 95% CI                              |            |             |               |             |             |                               |

HR = Hazard ratio; CI = confidence interval.

See the legend to fig. 7-6 and the text for an explanation of this table. The possible risk of high SFA intake is found only for incident myocardial infarction (MI). The point is that MI did not include sudden cardiac death. Unfortunately, multivariable HRs for coronary heart disease (CHD), which is defined in the study paper itself as constituting MI or sudden cardiac death [18], cannot be found in any figures, tables, or supplemental data for this study. Because the HR for sudden cardiac death was significantly lower in the fifth SFA intake quintile than in the first (see values in bold), the combination of MI and sudden cardiac death (i.e., total CHD) must have been unrelated to SFA intake. \* No. of cases is highest here, but the HRs for the third, fourth, and fifth quintiles are  $>1.0$ . This means that the first quintile for MI is an outlier and cannot serve as the reference value. \*\* MI + sudden cardiac death. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)



**Fig. 7-7.** *Risque relatif d'hémorragie intraparenchymateuse selon le quartile alimentaire en acides gras saturés (AGS): une étude au Japon[19]. Au total, 4 775 Japonais âgés de 40 à 69 ans ont été suivis pendant 14 ans en moyenne. Ils ont entrepris un seul rappel alimentaire de 24 heures. Le risque relatif d'hémorragie intraparenchymateuse incidente a été calculé en fonction du quartile d'ingestion d'AGS après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, de la communauté, de l'apport énergétique total et des facteurs de risque cardiovasculaires connus. Les barres verticales indiquent les intervalles de confiance à 95 %. p pour tendance = 0,005.*

## Références

1. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kita-batake A, Goto Y, Toyota T, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a pro-spective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155–1163.
2. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardio-vascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).
3. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: Large scale co-hort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–1095.
4. National Cholesterol Education Program. Re-port of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP II). Washington, DC: US De-partment of Health and Human Services, 1993.
5. Hama R, Sakaguchi K: Pravastatin (mevalo-tin) reduces survival rates –a critical exami-nation on MEGA Study– NNTH 48: Admin-istration of pravastatin to 48 subjects for 5.3 years reduces one survivor. *Informed Prescriber* 2006;21: 84–86 (in Japanese).
6. Matsuzawa Y, Itakura H, Kita T, et al: Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterol-emia: the Japan lipid intervention trial (J-LIT). *Curr Ther Res* 2000;61:219–243.
7. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, et al: Primarycardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterol-emia undergoing 6-year simvastatin treat-ment: a subanalysis of the Japan lipid inter-vention trial. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1981– 1987.
8. Yoshiike N, Tanaka H: What we have learned from a large-scale epidemiologi-cal study in Japan – Area-matched Control Study for Japan Lipid Intervention

Trial (J-LIT) (trans-lated by the present authors). *The Lipid*. 2001;12:281–289 (in Japanese).

9. Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al: A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001;8:33–44.
10. The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:110–121.
11. The Kyushu Lipid Intervention Study Group. A coronary primary intervention study of Japanese men: study design, implementation and baseline data. The Kyushu Lipid Intervention Study Group. *J Atheroscler Thromb* 1996;3:95–104.
12. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, et al: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006;97:1165–1171.
13. Hamazaki T, Okuyama H: The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid. A review and critique of the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet* 2003;92:109–132.
14. Bjerve KS: n-3 fatty acid deficiency in man. *J Intern Med Suppl*. 1989;731:171–175.
15. Hamazaki T, Itomura M: The problems of lin-oleic acid intake — Following a symposium held by Japan Lipid Nutrition Society in September, 2005. *J Lipid Nutr* 2006;15:15–26 (in Japanese with English abstract).
16. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong HF, Faurot KR, Suchindran CM, et al: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013;346:e8707.
17. Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, et al: Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:759–765.



18. Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yat-suya H, Ishihara J, et al: Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J* 2013;34:1225– 1232.
19. Iso H, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Shima-moto T, Komachi Y: Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 2003;157:32–39.
20. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M: Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 2004;35: 1531–1537.
21. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat Res* 1999;152:374– 389.
22. Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA: Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 1997;278:2145–2150.

## **8 Dernière édition des directives de la JAS (2012) Partie IV: Les effets indésirables des statines**

**Résumé :** Les descriptions des effets indésirables des hypolipémiants, en particulier des statines, sont très limitées dans les lignes directrices 2012 du PAC (JASG2012) et ne sont pas améliorées par rapport à celles de 2008 (JASG2008). Les effets indésirables importants touchant le système nerveux, même s'ils sont peu fréquents, ne sont pas mentionnés dans la norme JASG2012. La cancérogénicité ou la diabétogénicité des statines ne l'est pas non plus. On a récemment signalé que le cancer du sein augmentait de plus de deux fois après 10 ans d'administration de statines, comparativement à la non-utilisation chez les participantes ayant des antécédents d'hypercholestérolémie seulement. D'autres effets indésirables des statines comprennent la tératogénicité, le plaisir sexuel dépressif, la neuropathie périphérique, la cataracte, les troubles musculo-squelettiques et la dysfonction hépatique.

### **8.1 Les lignes directrices 2012 du PAC décrivent de façon limitée les effets indésirables des médicaments hypolipémiants**

Dans le JASG2012, le titre du chapitre 7B est « *Méthode de traitement B, Traitement médicamenteux* », et les caractéristiques et critères de sélection des divers médicaments sont énumérés à la section 3. Cependant, le premier paragraphe du chapitre stipule que, « *en ce qui concerne le dosage concret, l'assurance-maladie et la sécurité[des divers médicaments contre la dyslipidémie], veuillez consulter le Guide de traitement de la dyslipidémie 2008* », une autre publication de la JAS. Cela donne à penser que les membres du comité JASG2012 estiment qu'aucune nouvelle information d'importance n'a été publiée sur l'innocuité ou les effets secondaires des médicaments au cours de la période de quatre ans comprise entre les lignes directrices 2008 et 2012. Or, ce n'est manifestement pas le cas, comme nous le verrons plus loin. Les auteurs de JASG2008 ont décrit les effets secondaires des hypolipémiants en seulement 1,3 page et ceux de la rhabdomyolyse en 1 page. Ce qui suit en italique est notre résumé des points importants donnés dans l'abécédaire de 1,3 page :

*Les effets secondaires qui nécessitent des soins particuliers sont présentés au tableau 10-2. (Il n'y a qu'une seule ligne pour les statines dans ce tableau : Statines - rhabdomyolyse, symptômes gastro-intestinaux, troubles hépatiques, etc.)*

*La plupart de ces effets secondaires sont légers et réversibles. Un effet secondaire grave possible est la rhabdomyolyse (dont les détails sont présentés à la page suivante). Les statines et les fibrates induisent cet effet secondaire plus souvent chez les patients atteints de maladies rénales. La prescription simultanée de fibrates et de statines est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.*

*La plupart des statines liposolubles sont métabolisées par le cytochrome P450 (CYP) et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque des inhibiteurs ou des concurrents (des CYP) sont utilisés conjointement (avec des statines). (Les compétiteurs métaboliques pour les CYPs des statines sont énumérés dans le tableau 10-3 de cette section sur les effets secondaires dans JASG2008.)*

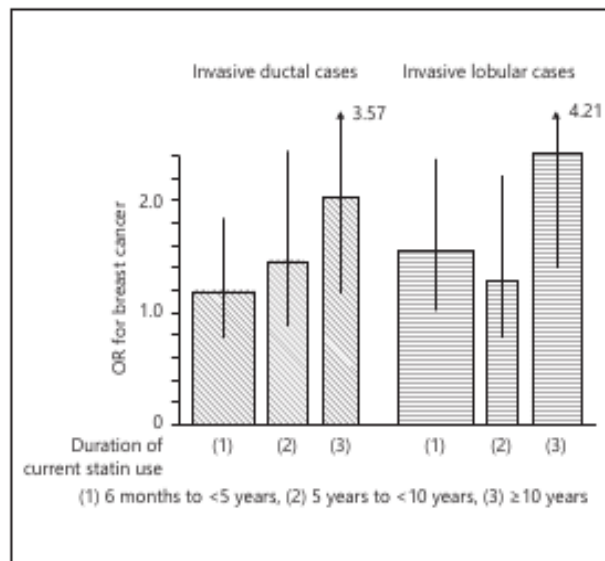
***Les fibrates et les statines sont contre-indiqués chez les femmes enceintes.** (Les caractères gras sont écrits en rouge dans l'original.)*

La description des effets secondaires des statines est également assez limitée dans JASG2012 (chapitre 7B). En plus de faire référence aux lignes directrices précédentes de 2008 décrites ci-dessus, on peut lire dans la partie sur les statines :

*« Le dysfonctionnement hépatique, les symptômes ressemblant à ceux de la myopathie avec une augmentation des valeurs CPK ou de la lassitude[sont remarqués] comme effets secondaires, et une rhabdomyolyse plus poussée caractérisée par une augmentation de la myoglobine dans le sang et l'urine ont été signalés très rarement comme effets secondaires. Ce risque est accru par la prescription simultanée de fibrates, de dérivés de l'acide nicotinique, de cyclosporine, d'érythromycine, etc.*

*De plus, la tératogénicité[associée aux statines] a été soupçonnée dans les cas où les statines ont été prises au début de la grossesse[1]. En conséquence, il est considéré que les statines ne doivent pas être prescrites à celles qui envisagent de devenir enceintes ou, inutile de le dire, aux femmes au début de la grossesse ». (Cette mention de grossesse n'est pas écrite en rouge cette fois.)*

Nous pouvons donc constater qu'il y a peu de différence entre les deux ensembles de lignes directrices sur les effets secondaires des statines, malgré une période de 4 ans entre leur publication. Nous nous demandons quels autres médicaments populaires qui sont tératogènes sont actuellement sur le marché et si largement prescrits (voir la section 4 ci-dessous pour une discussion détaillée sur le pouvoir tératogène des statines).



**Fig. 8-1.** Rapports de cotes (OR) pour le cancer du sein canalaire ou lobulaire invasif chez les utilisatrices de statines avec des durées différentes de celles des personnes ayant des antécédents de taux de cholestérol élevé[3]. Une étude cas-témoins sur le cancer du sein en population a été menée dans trois comtés de la région métropolitaine de Seattle-Puget Sound, aux États-Unis. Entre 2000 et 2008, 916 patients atteints d'un carcinome canalaire invasif et 1 068 patients atteints d'un carcinome lobulaire invasif (âgés de 55 à 74 ans) ont été diagnostiqués et les résultats comparés à ceux de 902 femmes témoins. Tous les participants ont été interrogés en personne et les données sur les niveaux de cholestérol et tous les épisodes d'utilisation de médicaments hypolipidémiants ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire structuré. Les OR pour le cancer du sein ont été ajustés pour l'année de référence, l'âge de référence, le pays de résidence et le traitement hormonal substitutif. Les nombres de cas étaient respectivement de 273, 286 et 320 pour les témoins, les cas canalaires et les cas lobulaires (indépendamment du nombre d'années d'utilisation des statines). Cette figure montre les résultats limités aux participants ayant des antécédents de taux de cholestérol élevé. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de cas.

De plus, ils sont très susceptibles d'être cancérigènes, comme nous le verrons dans la prochaine section. Nous discutons également d'autres effets secondaires importants dans les sections 3 et 4 ci-dessous, des effets secondaires que JASG2012 omet largement.

## 8.2 La nature cancérigène des statines

Il y a de plus en plus de preuves de la cancérogénicité des statines. Commençons par examiner le cas du cancer du sein. Des études épidémiologiques sur l'utilisation des statines et le risque de cancer du sein ont donné des résultats incohérents, et les études approfondies sur l'utilisation à long terme des statines chez les patientes atteintes de cancer du sein sont rares. Seules quelques études à long terme ont été publiées à ce jour. La première, une étude cas-témoins en population sur le cancer du

sein invasif comparant des utilisatrices de statines obtenues par interview téléphonique, a été publiée en 2008 et portait sur 3 859 cas et 4 761 contrôles[2]. L'étude n'a trouvé aucun sein global risque de cancer chez les utilisateurs actuels de statines (rapport de cotes[OR] : 1.0, 0,8-1,2) ou chez les utilisateurs actuels de statines avec  $\geq 10$  années d'utilisation. En fait, le RC pour les personnes ayant eu recours à un traitement à long terme (25 cas, 37 témoins) ajusté en fonction de 10 facteurs de confusion était de 0,8 (0,5-1,4). Toutefois, un deuxième cas fondé sur la population a récemment fait état de résultats tout à fait différents. Les utilisatrices actuelles de statines avec  $\geq 10$  années d'utilisation présentaient un risque deux fois plus élevé de cancer du sein que les témoins[3]. Bien qu'il y ait eu globalement moins de cas (1 927) et de témoins (877) que dans la première étude mentionnée[2], il y avait un plus grand nombre de cas de cancer du sein (50 cas canalaire, 60 cas lobulaires) et de témoins (31 cas) qui étaient des utilisateurs actuels avec  $\geq 10$  années de consommation de statine. Si l'on se limite aux participants ayant un taux de cholestérol élevé, les RIA étaient supérieurs à 2 (fig. 8-1). La cancérogenèse de la statine pour le cancer du sein canalaire dans cette étude dépendait du temps.

Plus récemment, l'un des rapports de la Women's Health Initiative (WHI) a évalué la relation entre les statines et le risque de cancer du sein, bien qu'il n'ait pas examiné l'utilisation des statines pendant plus de 10 ans[4]. La population à l'étude comprenait 154 587 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans qui étaient inscrites à une étude observationnelle ou à un ou plusieurs des quatre essais cliniques WHI (hormonothérapie, modification alimentaire, calcium ou vitamine D). Au total, 7 430 cas de cancer du sein pathologiquement confirmés ont été identifiés sur une moyenne de  $10,8 \pm 3,3$  ans. Des analyses variées ont été effectuées mais, dans l'ensemble, les statines n'étaient pas associées au risque de cancer du sein. Les résultats auraient pu être différents si les participants ayant pris des statines pendant les années  $\geq 10$  avaient été au centre de l'attention. Nous attendons avec impatience les résultats pour l'avenir.

Dans une étude récente, Nielsen et ses collaborateurs[5] ont conclu que l'utilisation de statines chez les patients atteints d'un des 13 types de cancer était associée à une réduction de la mortalité liée au cancer. Cependant, nous croyons que les résultats doivent être interprétés avec prudence. L'étude a évalué la mortalité chez des patients de l'ensemble de la population danoise ayant reçu un diagnostic de cancer entre 1995 et 2007 et a été suivie jusqu'au 31 décembre 2009. Parmi les patients âgés de  $\geq 40$  ans, 18 721 avaient utilisé des statines régulièrement avant leur diagnostic de cancer du sein et 277 204 n'avaient jamais utilisé de statines. Les rapports de risque (RR) corri-

gés des variables multiples pour les utilisateurs de statines, comparativement à ceux qui n'en ont jamais consommé, étaient de 0,85 (0,83-0,87) pour les décès de toute cause et de 0,85 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,82-0,87) pour les décès par cancer. La réduction de la mortalité liée au cancer du col de l'utérus chez les utilisateurs de statines par rapport à celle des non-utilisateurs a été observée pour chacun des 13 types de cancer. Bien que cette étude semble bien montrer l'association entre l'utilisation des statines et la prévention du cancer, il y a quelques aspects très importants que Nielsen et al. ont oubliés[6]. Les taux de cholestérol ont été ajustés en fonction de nombreux facteurs confusionnels, mais malheureusement pas en fonction des taux de cholestérol de base. De faibles taux de cholestérol sont associés à l'apparition du cancer même des décennies plus tard dans les populations occidentales[7, 8], et bien que pas des décennies plus tard, des tendances similaires ont été observées au Japon, en particulier chez les hommes (par exemple, voir la figure 1-2 au chapitre 1 et la figure 2-13 au chapitre 2, et l'étude Jichi Medical School Cohort Study (9)). Dans l'étude de Nielsen et coll., il est fort probable que la cohorte des statines avait, pendant des décennies avant le traitement, des taux de cholestérol élevés qui assuraient une protection contre le cancer. Si le facteur confusionnel de la différence des taux de cholestérol avant le traitement était contrôlé, nous pensons que nous trouverions que les statines induisent le cancer, comme le montre la figure 8-1. Ravnskov et coll. ont souligné plusieurs facteurs con-fondateurs importants dans l'interprétation des études de cohorte sur le cancer[10] ; la discussion ci-dessus n'en illustre qu'un seul.

Un autre point important à considérer, bien qu'il ne soit pas associé à tort aux effets des statines, concerne la façon dont nous interprétons les résultats des études de cohortes qui ont débuté avant l'ère des statines. L'essai sur le clofibrate mené par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a montré que le cancer était un effet indésirable du clofibrate[11]. Cependant, comme Ravnskov et al[10] ont souligné que certains participants à l'étude de l'OMS qui présentaient des taux de cholestérol élevés au départ, mesurés avant l'ère des statines, avaient peut-être déjà été traités au clofibrate, le médicament le plus populaire à cette époque. Ce facteur de confusion a probablement accru l'incidence de la cancérogénicité chez les participants ayant un taux de cholestérol élevé et diminué la différence entre l'incidence du cancer et la mortalité par cancer chez les personnes ayant un taux de cholestérol élevé et faible.

Au Japon, Iwata et ses collaborateurs[12] ont également montré une relation entre les statines et le cancer, signalant une augmentation du RIA pour la malignité lymphoïde avec l'utilisation de statines (surtout la Pravastatine). Il s'agissait de 221 cas

consécutifs d'incidents (lymphome et myélome) admis au département d'hématologie de l'hôpital Toranomon, à Tokyo, entre 1995 et 2001. Deux groupes témoins, comprenant 442 et 437 patients hospitalisés sans tumeur maligne des départements d'orthopédie et d'otorhinolaryngologie du même hôpital, respectivement, ont été sélectionnés pour tester l'association. Ils ont été appariés individuellement aux cas en fonction de l'âge, du sexe et de l'année d'admission. Les patients atteints de malignité lymphoïde présentaient une fréquence d'utilisation des statines plus élevée que les deux groupes témoins (RIA ajusté : 2,11[1,20-3,69,  $p = 0,009$ ] comparativement aux patients orthopédiques, RIA ajusté : 2,59[1,45-4,65,  $p = 0,001$ ] comparativement aux patients traités par otorhinolaryngologie).

Quelques essais cliniques ont également indiqué le caractère cancérogène des statines. Selon Ravnskov et coll., si les résultats des deux premiers essais sur la Simvastatine, les quatre essais S et HPS, étaient combinés, la prise de statines augmentait significativement l'incidence du cancer de la peau non mélanome (256/12,454 vs 208/12,459,  $p < 0,028$ )[10]. Dans l'essai CARE, 12 cas de cancer du sein ont été trouvés chez 286 femmes du groupe Pravastatine, mais seulement 1 cas a été trouvé chez 290 femmes du groupe placebo lors du suivi ( $p = 0,002$ )[13]. Dans l'étude PROSPER menée auprès de personnes recevant de la Pravastatine ou un placebo, la différence entre les cas de cancer était significative à 4 ans (245/2891 dans le groupe Pravastatine vs 199/2913 dans le groupe placebo,  $p = 0,02$ )[14]. Et dans l'étude SEAS, 39/944 dans le groupe Simvastatine/Ézétimibe avaient un cancer lors du suivi comparativement à seulement 23/929 dans le groupe placebo ( $p = 0,05$ )[15].

Lorsque l'on considère la relation entre les statines et le développement du cancer, nous avons quelques autres points de preuve. Les expériences animales montrant une carcinogénèse des statines ont des résultats comparables à ceux des études cliniques et épidémiologiques faisant état d'une relation positive. Newman et coll. ont déterminé la cancérogénèse des médicaments hypolipidémiques chez les rongeurs en analysant les données disponibles dans le Physicians' Desk Reference (PDR) et son supplément A[16]. Diverses tumeurs sont apparues chez des rongeurs recevant de la Lovastatine, de la Pravastatine, de la Simvastatine et de la Fluvastatine (les statines récentes n'étaient pas disponibles avant 1994 lorsque le PDR a été publié) et les effets de leur exposition n'étaient pas très différents de ceux des humains. L'exposition relative en termes d'aire sous la courbe des concentrations sanguines par rapport aux données lorsque la dose maximale a été administrée aux humains était de 0,5-45. Huit tumeurs sur dix ont été induites par une exposition relative  $< 10$ . Si nous prenons une marge de

sécurité de 10 fois plus grande pour la différence entre les espèces (rongeurs et humains) et une autre marge de sécurité de 10 fois plus grande pour la différence intraspécifique (entre humains), une exposition relative de 0,5-45 est une préoccupation clinique importante. Newman et ses collaborateurs[16] ont également fourni un tableau très utile contenant des données sur les médicaments de référence et les antihypertenseurs créés à partir d'informations contenues dans le PDR qui montraient que très peu de tumeurs malignes ont été trouvées avec divers types d'antihypertenseurs. C'est un contraste étonnant avec la situation des statines. Il est très clair que l'administration des statines doit être abordée avec prudence afin que les médecins et les patients ne regrettent pas potentiellement leur utilisation plus tard dans la vie.

### **8.3 Statines et troubles du système nerveux**

#### *Neuropathie périphérique*

À l'aide d'un registre de patients basé sur la population, Gaist et coll. ont identifié 166 cas de polynévropathie idiopathique pour la toute première fois au cours de la période de cinq ans 1994-1998[17]. Ils ont également choisi au hasard 25 sujets témoins appariés selon l'âge, le sexe et le calendrier pour chaque cas dans la population de base. L'exposition aux statines a été examinée en analysant les données d'une base de données d'ordonnances, et les RIA pour l'utilisation des statines - quelle que soit leur utilisation et leur utilisation actuelle - pour la polyneuropathie idiopathique ont été calculés par comparaison avec des témoins. Les RIA pour l'utilisation de statines étaient de 14,2 (IC 95 % : 5,3-38,0) pour les cas précis (n = 35) et de 3,7 (IC 95 % : 1,8-7,6) pour tous les cas ; lorsque limités aux statines actuelles, les valeurs respectives étaient 16,1 (5,7-45,4) et 4,6 (2,1-10,0). Chez les patients qui utilisent des statines depuis  $\geq 2$  ans, le RC pour la polyneuropathie idiopathique définie était de 26,4 (IC à 95 % : 7,8-45,4). La dépendance temporelle indique une relation de cause à effet prouvée. Bien que la polyneuropathie idiopathique ne soit pas une maladie courante, ces résultats suggèrent qu'un très grand nombre d'utilisateurs de statines à long terme pourraient souffrir de polyneuropathie légère.

#### *Sclérose latérale amyotrophique - comme les troubles du système nerveux central*



À l'aide de Vigibase, la base de données du Programme international de surveillance des médicaments de l'OMS, Edwards et coll. ont résumé les rapports d'un nombre disproportionné de lésions des motoneurones supérieurs[18], un événement indésirable rare lié aux médicaments. Sur un total de 172 rapports individuels sur l'innocuité des cas de lésions des neurones moteurs supérieurs, 43 étaient liés aux statines, et Edwards et coll. en ont étudié 40. Tous les cas sauf un ont été signalés comme étant des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Une statine était le seul médicament soupçonné signalé dans 34 des 40 rapports. Un signal d'extraction de données similaire a été trouvé dans le système de déclaration spontanée des effets indésirables géré par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ; cependant, une analyse rétrospective de 41 essais cliniques sur les statines n'a pas révélé une augmentation de l'incidence de la SLA chez les sujets traités par une statine comparativement au placebo[19]. Edwards et coll. ont conclu que les statines devraient être interrompues chez les participants atteints d'une maladie neuromusculaire grave, comme le syndrome semblable à la SLA, compte tenu de leur mauvais pronostic et de la possibilité que l'interruption du traitement puisse arrêter ou même renverser la progression de la maladie[18].

#### *Diminution du plaisir sexuel*

Plus de 1 000 adultes présentant des taux élevés de cholestérol LDL (lipoprotéines de densité faible) sans maladie cardiaque ont été assignés au hasard à un groupe de statines (Simvastatine et Pravastatine) ou à un groupe placebo et ont été suivis pendant 6 mois. Les patients qui prenaient de la Simvastatine présentaient la plus forte diminution du cholestérol LDL, mais les hommes de ce sous-groupe ont connu une diminution de près de 50 % du plaisir sexuel au cours de la période étudiée[20, 21]. Les femmes étaient un peu mieux loties. Bien que la Pravastatine, l'autre statine testée, ait réduit un peu moins le cholestérol LDL, les patients n'ont pas connu une diminution significative du plaisir sexuel. Cela donne à penser que la diminution du plaisir sexuel n'est peut-être pas attribuable à l'augmentation de l'âge, mais à l'utilisation de statines.

Pourquoi les statines affecteraient-elles le plaisir sexuel ? La testostérone, hormone de la conduite sexuelle, est composée de cholestérol, dont la synthèse dans les organes génitaux et les glandes surrénales est réduite par les statines. La réponse est probablement aussi simple que cela. De plus, le plaisir sexuel dépend fortement des fonctions

des systèmes nerveux périphérique et central. Les dommages causés au système périphérique par les statines ont été brièvement décrits au début de cette section. Mais qu'en est-il du cerveau ? Les statines liposolubles pénètrent dans le cerveau et peuvent réduire les niveaux de substrat pour la synthèse des hormones stéroïdes[22]. De plus, même les hormones sexuelles sont synthétisées dans le cerveau[23] (voir la sous-section suivante « Affections de la mémoire »). Il est donc tout à fait possible que les statines réduisent aussi le plaisir sexuel dans le cerveau.

### *Troubles de la mémoire*

Un cas assez choquant rapporté en 2006 met en lumière les dangers que les statines représentent pour la fonction mémoire[24]. Duane Graveline, ancien astronaute, chercheur en médecine aérospatiale, médecin de famille et médecin de vol, a commencé à prendre de l'Atorvastatine pour des taux élevés de cholestérol. Six semaines plus tard, il a souffert d'amnésie globale transitoire (TGA). Un an plus tard, il a repris le médicament à demi-dose et 8 semaines plus tard, il a de nouveau perdu la mémoire, mais avec des symptômes plus graves cette fois, oubliant tout après l'école secondaire. Il met en garde contre les conséquences que cela pourrait avoir pour les exploitants de transports publics (p. ex., les pilotes d'avion). Beaucoup plus récemment, en 2014, des informations sur la santé des consommateurs publiées par la FDA ont averti que *« les rapports sur les pertes de mémoire, l'oubli et la confusion concernent tous les produits à base de statines et tous les groupes d'âge »*[25].

Alors, de quelles façons les statines détériorent-elles la mémoire ? Le cerveau contient près de 25 % de tout le cholestérol non estérifié de l'organisme, ce qui signifie que la concentration de cholestérol non estérifié dans le cerveau est environ 15 fois supérieure à celle des autres organes. Bien que la demi-vie du cholestérol en vrac soit estimée à au moins 5 ans, on estime que le taux de cholestérol non estérifié qui n'est pas intégré dans les membranes cellulaires est beaucoup plus court. Et ce court virage signifie que les fractions de cholestérol sont prêtes pour la synthèse d'hormones stéroïdes importantes. En raison des besoins structurels du cerveau en cholestérol (puisque le cholestérol est la seule molécule la plus abondante dans les membranes cellulaires) et de ses besoins fonctionnels en cholestérol (pour la synthèse des hormones stéroïdes), le cerveau synthétise tout le cholestérol par lui-même sans dépendre des autres organes (dont la mère pendant le développement du fœtus) (voir Björkhem et al. pour une revue (26)). Récemment, on a découvert que les hormones sexuelles

étaient synthétisées dans l'hippocampe - le centre de la mémoire - et qu'elles jouaient un rôle important dans la mémoire[23]. Les réductions induites par les statines des quantités de cholestérol disponibles pour la synthèse hormonale dans l'hippocampe et pour la synthèse des membranes cellulaires dans l'ensemble du cerveau détériorent probablement la fonction mémorielle.

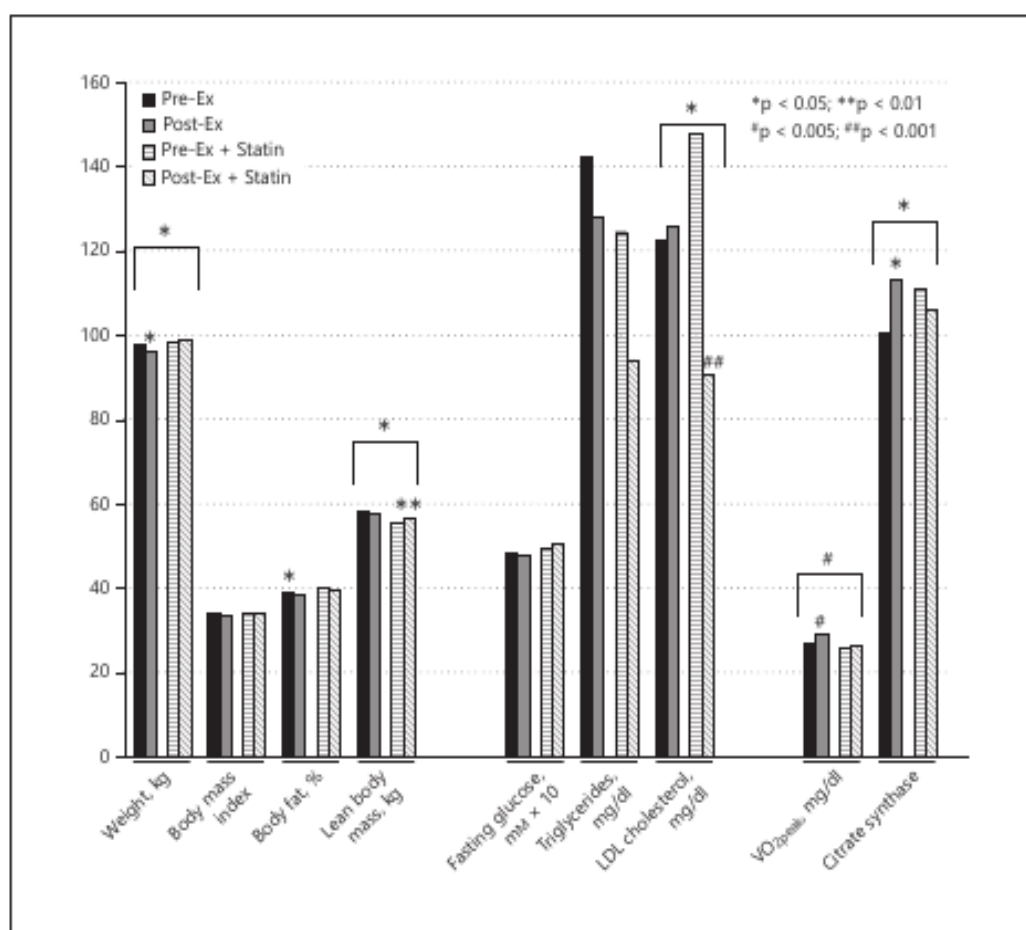
#### **8.4 Tératogénicité associée aux statines**

L'exposition aux statines pendant la grossesse peut causer de graves anomalies du système nerveux central ainsi que des anomalies des membres et des troubles de la reproduction[1]. Le cholestérol est nécessaire à la formation de la gaine de myéline et, en fait, la protéine de signal sonique de hedgehog, qui joue un rôle crucial dans l'organogenèse[27], nécessite une modification covalente avec le cholestérol, et toute altération de ce processus peut mener au monophthalmos. Dans les neurones postnatals et adultes de la hanche et du bassin, la protéine de hérisson est impliquée dans la détermination de la taille terminale présynaptique, l'ultrastructure et la fonction des neurones de l'hippocampe[28].

#### **8.5 Dysfonctionnement d'autres organes causé par les statines**

##### *Troubles musculo-squelettiques*

Nous discutons ici de l'un des effets indésirables les plus importants des statines, à savoir les troubles musculaires. Ce type d'effet indésirable est probablement le plus important à discuter en termes de prévention des maladies cardiovasculaires car, si les dommages musculo-squelettiques réduisent l'exercice chez ceux qui tentent de prévenir une telle maladie, les statines ont alors en fait l'effet contraire à ce qui était prévu. Nous croyons que les patients sous statines doivent présenter des lésions musculaires considérables. Nous le disons compte tenu, par exemple, des résultats d'une étude menée auprès d'athlètes professionnels atteints d'hypercholestérolémie familiale et ayant reçu des statines[29]. Environ 80 % d'entre eux ne pouvaient pas tolérer le traitement aux statines en raison de problèmes musculaires. Comme tous les participants étaient des athlètes de haut niveau et très concentrés sur l'état de leurs muscles, il est probable qu'ils ont facilement détecté des problèmes musculaires, ce qui suggère une sous-déclaration de cet effet secondaire par la population générale sur les statines en raison d'une attention moins concentrée sur la condition musculaire.



**Fig. 8-2.** Modifications de la condition cardiorespiratoire, du contenu mitochondrial musculaire, etc. après un exercice seul ou un exercice avec statine pendant 12 semaines[30]. Les adultes sédentaires en surpoids ou obèses ont été randomisés pour une formation aérobie de 12 semaines ou pour un exercice combiné à 40 mg de simvastatine par jour. La condition cardiorespiratoire (consommation maximale d'oxygène ; VO<sub>2</sub>) et le contenu mitochondrial du muscle squelettique (activité de la citrate synthase) ont été mesurés. Barres noires et grises remplies: avant (avant) et après (après) 12 semaines d'entraînement aérobie supervisé (Ex), respectivement. Barres noires et grises hachurées : de la même manière avant et après un exercice combiné associé à un traitement par statine (Ex + Statine), respectivement. Voir le texte pour plus de détails.

Mikus et coll. ont récemment étudié les effets de la Simvastatine sur les changements de la condition physique cardiorespiratoire et le contenu mitochondrial des muscles squelettiques en réponse à un entraînement aérobie[30]. Les adultes sédentaires en surpoids ou obèses présentant au moins deux facteurs de risque de syndrome métabolique ont été répartis au hasard entre 12 semaines d'exercices aérobiques seuls (n = 19) ou en combinaison avec 40 mg de Simvastatine par jour (n = 18). La condition physique cardiorespiratoire (consommation maximale d'oxygène, VO<sub>2peak</sub>) a augmenté de 10 % (p < 0,05) en réponse à l'exercice seul, mais a été éteinte par l'ajout de

Simvastatine, ce qui a entraîné une augmentation de seulement 1,5 % ( $p < 0,005$ , interaction groupe  $\times$  temps ; figure 8-2). De même, le contenu mitochondrial dans les muscles squelettiques (activité de la citrate synthase déterminée à partir de tissus musculaires du muscle vaste latéral biopsié) a augmenté de 13 % dans le groupe exercice seul ( $p < 0,05$ ), mais diminué de 4,5 % dans le groupe Simvastatine plus (exercice  $< p < 0,05$ ). pour l'interaction groupe par temps). Ainsi, la Simvastatine a atténué les bienfaits de l'exercice chez les patients obèses ou en surpoids à risque de syndrome métabolique.

Il est probable que les statines endommagent non seulement les muscles, mais aussi les articulations et le tissu conjonctif. Mansi et coll. ont effectué une étude de cohorte rétrospective auprès de soldats en service actif (17,1 % de l'échantillon) et d'anciens combattants et leurs familles (82,9 %) entre octobre 2003 et mars 2010[31]. Les participants ont été divisés en deux groupes : les utilisateurs de statines (ayant reçu une statine pendant au moins 90 jours,  $n = 6\,967$ ) et les non-utilisateurs appariés (n'ayant pas reçu de statine pendant toute la période à l'étude,  $n = 6\,967$ ). Les données de référence ont été recueillies au cours des deux premières années de l'étude et les participants ont été suivis par la suite. Parmi les paires appariées, les utilisateurs de statines avaient des RIA plus élevés pour toutes les maladies musculo-squelettiques (1,19, IC à 95 % : 1,08-1,30), les maladies liées aux blessures (dislocation, entorse, souche, 1,13, IC à 95 % : 1,05-1,21) et la douleur musculosquelettique liée au médicament (1,09, IC à 95 % : 1,02-1,18) ; pour les arthropathies et maladies connexes le RIA était 1,07 (IC 95 % : 0,99-1,16,  $p = 0,07$ ).

Golomb et coll. ont mené un ECR pour vérifier si les statines aggravaient la fatigue et/ou l'énergie à l'effort[32]. Ils ont randomisé un total de 1 016 sujets (692 hommes, 324 femmes non procréatrices) âgés de  $\geq 20$  ans avec des taux de cholestérol LDL de 115-190 mg/dl (2,97-4,91 mmol/l) et sans maladie cardiovasculaire ou diabète dans trois groupes : Simvastatine 20 mg, Pravastatine 40 mg et placebo. Les groupes ont pris des gélules aveuglantes pendant 6 mois. Les auto-diagnostics de changement par rapport à l'enquête de référence sur l'« énergie » et la « fatigue à l'effort » ont été évalués sur une échelle de 5 points allant de « beaucoup moins » (-2) à « beaucoup plus » (+2) que l'enquête de référence et réévalués lors d'un suivi après six mois. Ils ont constaté que l'énergie et la fatigue à l'effort s'aggravaient considérablement pendant le traitement avec toutes les statines comparativement au placebo, et que chaque statine contribuait à cette aggravation (significative pour la Simvastatine seulement). Les femmes ont été touchées de façon disproportionnée. Cette différence significative

entre les femmes recevant la Simvastatine et celles recevant le placebo (-0,4 point) se serait produite si 4 femmes traitées sur 10 avaient signalé une aggravation de l'énergie ou de la fatigue à l'effort ou si 2 sur 10 avaient qualifié les deux facteurs de « *pire* » ou de « *beaucoup pire* ». Il est donc évident que ces effets indésirables sont redoutables et qu'ils réduisent considérablement l'exercice physique entrepris.

### *Cataracte*

Leuschen et coll. ont comparé rétrospectivement les risques de développement de la cataracte dans une cohorte d'utilisateurs et de non-utilisateurs de statines dont le score de propension est apparié d'octobre 2003 à mars 2010[33]. Les utilisateurs de statines ont été définis comme ceux qui ont reçu au moins 90 jours de statines. Au total, ils ont identifié 13 626 utilisateurs de statines et 32 623 non-utilisateurs. Pour leur analyse primaire, ils ont jumelé 6 972 paires de consommateurs et de non-utilisateurs de statines et ont constaté un risque plus élevé de cataracte chez les consommateurs de statines (RC : 1,09, 1,02-1,17). Dans les analyses secondaires de patients sans comorbidités déterminées selon l'indice de comorbidité de Charlson, l'incidence de la cataracte avec ajustement pour les con-fondateurs identifiés était plus élevée chez les utilisateurs de statines que chez les non utilisateurs (RC : 1,27, 1,15-1,40). Les analyses ci-dessus n'ont pas été ajustées en fonction des taux de cholestérol de base, comme c'est habituellement le cas dans ce type d'étude. Cela pourrait en faire le facteur de confusion le plus important, surtout si l'hypercholestérolémie est un facteur de risque de cataracte ; cependant, ce n'est pas le cas, et c'est probablement l'inverse qui est vrai[34]. En fait, la membrane de la lentille contient le taux de cholestérol le plus élevé de toutes les membranes connues[34].

Lai et coll. ont mené une étude de cohorte rétrospective à Taïwan à l'aide de données de Longitudinal Health Insurance 2005 qui ont été échantillonnées au hasard à partir de la Base de données nationale de recherche sur l'assurance-maladie[35]. Ils ont analysé les données d'un total de 50 165 adultes âgés de 65 à 90 ans en 1998 sans dossier de statinothérapie ou de diagnostic de cataractes entre juillet et décembre 1997 et ont identifié 17 670 personnes ayant subi une extraction de lentille incidente pendant une période de suivi médiane de 10,7 ans. L'incidence de la chirurgie de la cataracte était de 49,7/1 000 années-personnes pendant la période d'utilisation des statines comparativement à 38,5/1 000 années-personnes pendant la période de non-utilisation des statines. Le FC ajusté pour la chirurgie de la cataracte était de 1,20 (1,14-1,27,  $p <$

0,001) pour les utilisateurs de statines comparativement aux non-utilisateurs après ajustement pour l'âge et le score de propension. Le point important à noter au sujet de cette étude est que le raccourcissement de la durée du suivi de 12 à 6 ans a fait disparaître l'association entre l'utilisation de statines et la chirurgie de la cataracte (HR ajusté : 1,05, 0,95-1,18), ce qui suggère que les effets des statines sont plus susceptibles que les facteurs confusionnels au départ.

Des études cliniques, d'autre part, ont montré les effets nocifs ou protecteurs des statines sur la cataracte. Il faut généralement beaucoup de temps pour que la cataracte se développe - entre 10 et 20 ans - de sorte que des essais cliniques d'une durée de 5 à 6 ans ne seraient de toute façon pas en mesure de déterminer s'il y a des effets délétères des statines dans le cas de la cataracte.

Enfin, dans les expériences chez le chien, des dosages de différentes statines suffisamment élevés pour diminuer les taux sériques de cholestérol de 40 à 60 % ont entraîné le développement d'une opacité lenticulaire sous-capsulaire[36].

### *Dysfonction hépatique*

Nous terminons ce chapitre sur les effets indésirables des statines en examinant leur effet sur le foie. Presque tous les médicaments induisent une dysfonction hépatique comme effet secondaire, mais la dysfonction hépatique induite par les statines a une signification particulière. Tel que décrit au chapitre 2, section 3 (et à l'annexe 1 à la fin de la section), un taux de cholestérol élevé est bénéfique pour les maladies hépatiques graves. Si les lésions hépatiques causées par les statines sont graves, les taux de cholestérol peuvent être considérablement réduits par un effet composé, à savoir une réduction de la synthèse du cholestérol par l'effet pharmacologique primaire des statines et des lésions hépatiques, ce qui réduit également la synthèse du cholestérol, comme effet secondaire. Et cet effet composé peut déclencher un cycle vicieux. Par conséquent, le dysfonctionnement du foie par les statines n'est pas aussi simple que le dysfonctionnement du foie induit par d'autres types de médicaments.

## **Références**

1. Edison RJ, Muenke M: Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579–1582.

2. Pocobelli G, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM: Statin use and risk of breast cancer. *Cancer* 2008;112:27–33.
  3. McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI: Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1529–1537.
  4. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JE, Wu C, Martin LW, et al: Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1868–1876.
  5. Nielsen HF, Nordestgaard BG, Bojesen SE: Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
  6. Rosch PJ, McCully K: Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013; 368:576.
  7. Williams RR, Sorlie PD, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR: Cancer incidence by levels of cholesterol. *JAMA* 1981; 245:247–252.
  8. Schuit AJ, Van Dijk CE, Dekker JM, Schouten EG, Kok FJ: Inverse association between serum total cholesterol and cancer mortality in Dutch civil servants. *Am J Epidemiol* 1993; 137:966–976.
  9. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011; 21:67–74.
  10. Ravnskov U, McCully KS, Rosch PJ: The statin-low cholesterol-cancer conundrum. *QJM* 2012; 105:383–388.
  11. Oliver MF: Cholesterol-lowering and cancer in the prevention of cardiovascular disease. *QJM* 2010;103:202.
  12. Iwata H, Matsuo K, Hara S, Takeuchi K, Aoyama T, Murashige N, et al: Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies. *Cancer Sci* 2006;97:133–138.
  13. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:140–146.
-



14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
  15. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
  16. Newman TB, Hulley SB: Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996;275:55–60.
  17. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58:1333–1337.
  18. Edwards IR, Star K, Kiuru A: Statins, neuro-muscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of individual case safety reports from vigibase. *Drug Saf* 2007;30:515–525.
  19. Colman E, Szarfman A, Wyeth J, Mosholder A, Jillapalli D, Levine J, et al: An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:1068–1076.
  20. Elias M: Statin study: lower cholesterol, diminished joy of sex linked. *USA Today*. March 5, 2009.
  21. Golomb BAB, White HL, Criqui MH, Dimsdale JE: Statins reduce orgasm: results from the UCSD statin study. Abstract Book, 67th Annual Scientific Meeting (March 4–7, 2009). American Psychosomatic Society 2009;57:Abstract 1621.
  22. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A: In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 1994;11:305–311.
  23. Kawato S: Role of androgen in the elderly. Modulation of synaptic plasticity by brain-synthesized androgens. *Clin Calcium* 2013;23: 1141–1150. (in Japanese with English abstract).
  24. Graveline D: Lipitor, thief of memory. Statin drugs and the misguided war on cholesterol. Duane Graveline, 2006.
  25. FDA expands advice on statin risks. Available online at: <http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm293705.pdf#search='fda+statin+memory+warning'> (accessed May 16, 2014).
-

26. Bjorkhem I, Meaney S: Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:806–815.
27. Ming JE, Roessler E, Muenke M: Human developmental disorders and the Sonic hedgehog pathway. *Mol Med Today* 1998;4:343– 349.
28. Mitchell N, Petralia RS, Currier DG, Wang YX, Kim A, Mattson MP, et al: Sonic hedgehog regulates presynaptic terminal size, ultra-structure and function in hippocampal neurons. *J Cell Sci* 2012;125:4207–4213.
29. Sinzinger H, O’Grady J: Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:525–528.
30. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al: Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:709–714.
31. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM: Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1–10.
32. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL: Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1180– 1182.
33. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I: Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1427–1434.
34. Cenedella RJ: Cholesterol and cataracts. *Surv Ophthalmol* 1996;40:320–337.
35. Lai CL, Shau WY, Chang CH, Chen MF, Lai MS: Statin use and cataract surgery: a nation-wide retrospective cohort study in elderly ethnic Chinese patients. *Drug Saf* 2013;36:1017– 1024.
36. Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, Chen J, Yudkovitz JB, Greenspan MD, et al: On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors. *Exp Eye Res* 1990;50:65– 78.

## **9 Les statines sont-elles efficaces pour prévenir les maladies coronariennes dans le diabète sucré de type 2 au Japon, comme le recommandent les lignes directrices 2012 de la JAS ?**

**Résumé :** Les Lignes directrices 2012 de la JAS (JASG2012) recommandent le contrôle le plus rigoureux du cholestérol chez les patients atteints de diabète pour la prévention primaire des maladies coronariennes et l'utilisation des statines à cette fin, malgré le fait que les statines augmentent les taux sanguins de glucose et d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et augmentent les cas de diabète. Les statines altèrent la tolérance au glucose en (1) désintégrant le radeau lipidique où se trouvent les récepteurs de l'insuline et où le cholestérol est enrichi, (2) endommageant le système musculo-squelettique et par conséquent réduisant la consommation de glucose, et (3) nuisant à la mitochondrie en réduisant la synthèse des composants importants des mitochondries hémème A et CoQ. Ils réduisent également certains autres composants cellulaires importants. De cette façon, les statines peuvent altérer toutes les cellules contenant des mitochondries. Des études cliniques récentes n'ont pas démontré les bienfaits des statines pour les patients diabétiques.

### **9.1 Contexte de la relation entre le diabète et l'hypercholestérolémie**

La coronaropathie est une complication majeure du diabète de type 2. JASG2012 recommande un contrôle plus rigoureux du cholestérol chez les patients diabétiques que dans tout autre groupe de patients. Selon le tableau 5-A du JASG2012, dans la catégorie III (le groupe témoin le plus rigoureux pour les patients sans coronaropathie), le taux cible de cholestérol à lipoprotéines de basse densité dans le diabète est <120 mg/dl (3,1 mmol/l). L'intervention diététique pour atteindre cet objectif est généralement infructueuse chez les patients diabétiques qui ont déjà essayé un régime, et les statines deviennent éventuellement nécessaires. Cependant, les statines augmentent la glycémie et les taux d'HbA1c [1, 2]. En 2012, une description à cet effet est devenue obligatoire dans les encarts sur les statines dans les pays occidentaux[3] - les agences d'administration des médicaments dans les pays occidentaux n'ont pas complètement interdit les statines pour les patients atteints de diabète, car elles acceptaient l'argument avancé par les experts en statines selon lequel les avantages des statines (c'est-à-dire la détérioration du métabolisme du glucose) étaient compensés par leurs inconvénients dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant,

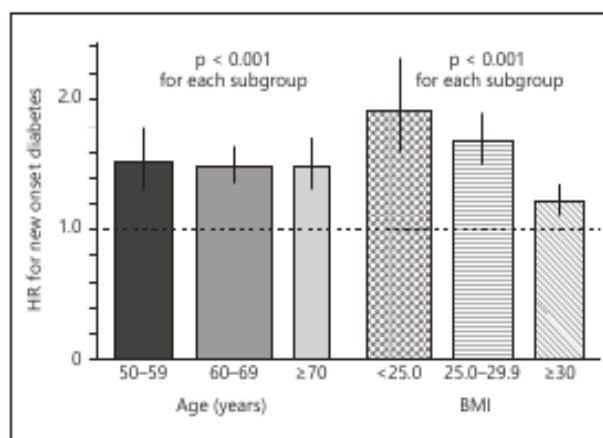
nous soutenons que si les statines abaissent le taux de cholestérol, elles n'empêchent pas la maladie coronarienne, comme nous l'affirmons dans le document de la Japan Society for Lipid Nutrition intitulé « *Cholesterol Guidelines for Longevity, 2010* »[4].

## **9.2 D'abord et avant tout, les statines augmentent l'incidence du diabète**

Un certain nombre d'études ont montré que, parmi les divers inconvénients des statines, elles augmentent le nombre de cas de diabète. L'étude JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention) a montré une telle augmentation avec la Rosuvastatine, le diabète d'apparition récente (diagnostiqué par un médecin) représentant 3,0 % du groupe actif contre 2,4 % dans le groupe placebo ( $p = 0,01$ )[1]. Dans une analyse de trois essais d'intervention - TNT, IDEAL et SPARCLE - Water et al. ont conclu que le traitement par l'Atorvastatine à forte dose était associé à un risque accru de diabète de type 2 (rapport de risque[HR] : 1,37, intervalle de confiance à 95 %[IC] : 1,08-1,75)[2].

Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide d'une base de données irlandaise[5], sur 1 235 671 personnes ayant reçu un médicament entre janvier 2001 et janvier 2009, 239 628 ont reçu des statines entre janvier 2002 et janvier 2007 et 38 503 ont reçu un médicament antidiabétique. L'utilisation de statines était associée à un risque accru de diabète traité d'apparition récente (HR : 1,18, IC à 95 % : 1,15-1,22) et a été particulièrement observée avec la Rosuvastatine (HR : 1,41, IC à 95 % : 1,31-1,52), l'Atorvastatine (HR : 1,23, IC à 95 % : 1,19-1,27), la Simvastatine (HR : 1,15, IC à 95 % : 1,05-1,25). On a observé des effets significatifs sur la dose globale et la durée pour toutes les statines, à l'exception de la Fluvastatine, qui a démontré un effet sur la durée seulement. Le HR aurait été encore plus élevé si le diabète néonatal traité par une intervention diététique seule (sans antidiabétique) avait également été inclus.

De même, une autre étude de population, menée en Ontario, au Canada, a trouvé une association possible entre des statines plus puissantes, en particulier l'Atorvastatine et la Simvastatine, et un risque accru de nouveau diabète[6]. Les données de la base de données du Programme de médicaments de l'Ontario ont été analysées pour tous les patients identifiés comme étant sans diabète, âgés de  $\geq 66$  ans et ayant récemment commencé à prendre des statines à un moment donné entre 1997 et 2010. Comparativement à la Pravastatine (médicament de référence dans toutes les analyses), le risque de diabète accidentel associé à l'Atorvastatine (HR : 1,22, IC 95 % : 1,15-1,29), à la Rosuvastatine (HR : 1,18, IC 95 % : 1,10-1,26) et Simvastatine

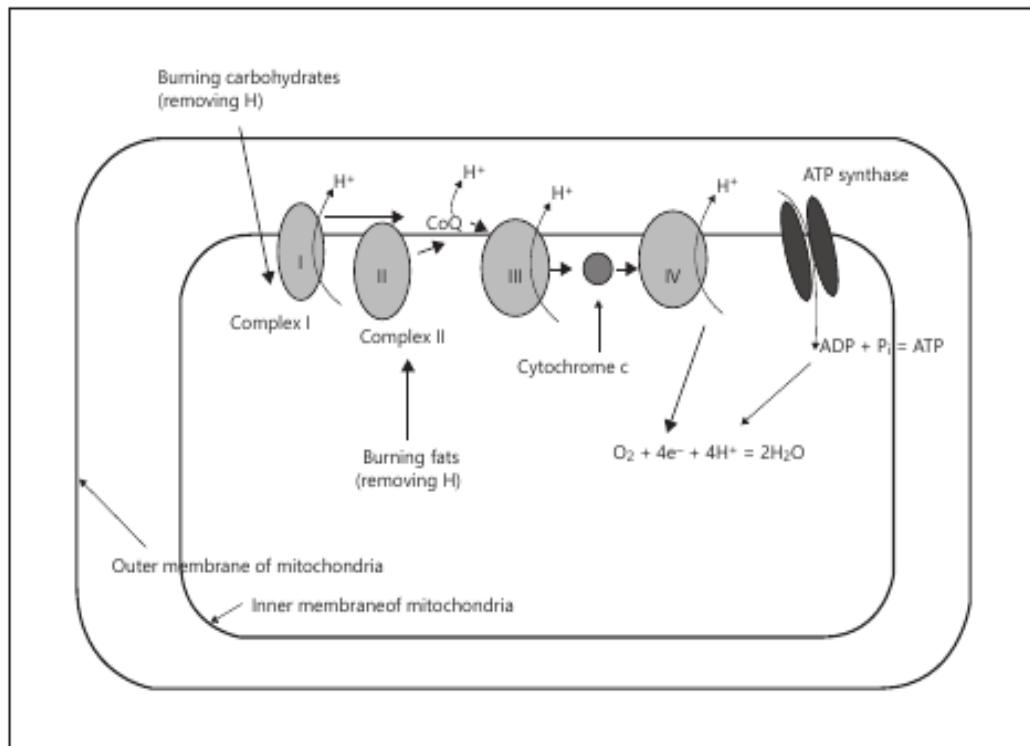


**Fig. 9-1.** Association entre le risque de diabète et l'utilisation de statines au départ, en fonction de l'âge et des sous-groupes d'indice de masse corporelle (IMC) chez les femmes: Initiative pour la santé des femmes[7]. Au total, 153 840 femmes ménopausées non diabétiques âgées de 50 à 79 ans ont été suivies pendant une période moyenne de 6,5 ans. L'utilisation de statines au départ était associée à l'incidence d'un nouveau diabète (ratio de risque ajusté à plusieurs variables : 1,48, 1,38 à 1,59). Ajusté pour l'âge, la race / ethnie, l'éducation, le tabagisme, l'IMC, l'activité physique, la consommation d'alcool, l'apport énergétique, les antécédents familiaux de diabète sucré, l'hormonothérapie, le groupe d'étude (42 % des participants ont été inscrits à des essais cliniques) rapport de maladie cardiovasculaire au départ. L'âge et l'IMC ont été exclus des modèles pour les sous-groupes d'âge et l'IMC, respectivement. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants au sous-groupe au départ. HR = ratio de risque.

(HR : 1,10, IC 95 % : 1,04-1,17), mais pas pour la Fluvastatine (HR : 0,95, IC 95 % : 0,81-1,11) ou la Lovastatine (HR : 0,99, IC 95 % : 0,86-1,14). Les risques absolus de diabète étaient d'environ 31, 34 et 26 événements par 1 000 années-personnes pour l'Atorvastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine, respectivement. La valeur témoin de la Pravastatine était de 23 résultats pour 1 000 années-personnes.

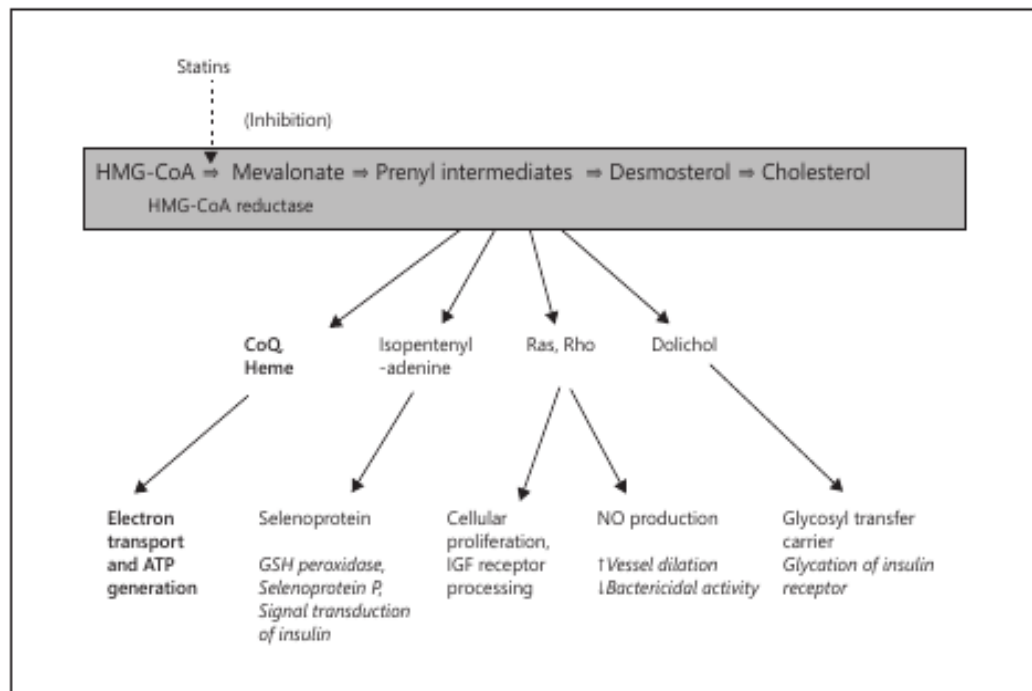
Dans l'étude de l'Initiative pour la santé des femmes[7], 153 840 femmes ménopausées sans diabète et âgées de 50 à 79 ans ont été suivies. Au départ, 7,0 % ont déclaré prendre des statines. Il y a eu 10 242 cas d'incidents de diabète autodéclarés au cours des 6,5 années moyennes de suivi. L'utilisation de statines au départ a été associée à une augmentation significative du risque de diabète, et cette association a été maintenue même après ajustement pour d'autres facteurs de confusion potentiels (HR ajusté à plusieurs variables : 1,48, IC à 95 % : 1,38-1,59) et a été observée pour tous les sous-groupes d'âge et IMC (comme le montre la figure 9-1), et tous les médicaments statine (non représentés dans la figure 9-1).

### 9.3 Comment les statines détériorent le métabolisme du glucose



**Fig. 9-2.** Chaîne de transport d'électrons mitochondriale (grosses têtes de flèche) et système de phosphorylation par oxydation couplée pour la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Voir le texte pour une explication.

En plus de l'augmentation incidente du diabète due à l'administration de statines, les statines sont associées à l'altération de la tolérance au glucose. Cette déficience peut être considérée sous trois aspects. Premièrement, les niveaux de cholestérol de la membrane mitochondriale, qui est l'un des composants les plus importants de la membrane, sont abaissés par les statines. Toute diminution du taux de cholestérol dans les radeaux lipidiques riches en cholestérol sur les membranes plasmiques peut nuire à l'intégrité des radeaux, et les récepteurs d'insuline sont localisés sur ces radeaux. Deuxièmement, les statines sont très susceptibles d'entraîner une réduction de la force musculaire et de la tolérance à l'exercice. En effet, on a récemment rapporté que les statines endommageaient non seulement les muscles, mais aussi les articulations (voir chapitre 8). Ces déficiences finissent par réduire la consommation d'énergie et détériorent la tolérance au glucose. Le troisième point concerne les intermédiaires prényliques, dont la production est déprimée par les statines, et nous y reviendrons par la suite.



**Fig. 9-3.** Les systèmes affectés par les statines. Les effets pléiotropes des intermédiaires de prényl (isoprényle) de la biosynthèse du cholestérol sur le diabète sucré. Voir le texte pour une explication. ATP = Adénosine triphosphate synthase ; IGF = facteur de croissance analogue à l'insuline ; GSH = glutathion.

Comme le montre la figure 9-2, l'hydrogène extrait des glucides et des acides gras que nous ingérons est séparé en un proton ( $H^+$ ) et un électron ( $e^-$ ) dans la mitochondrie. L'électron est transféré à l'oxygène par le Complexe I ou II, la CoQ, le Complexe III, le cytochrome c, et finalement le Complexe IV. L'eau est synthétisée avec un proton qui revient par l'adénosine triphosphate synthase.

Comme le montre la figure 9-3, l'hème A, un composant important du complexe IV, et la CoQ sont synthétisés à partir d'intermédiaires prényl. En ce sens, les statines sont considérées comme des toxines pour les mitochondries et affectent donc tous les types de tissus à l'exception des globules rouges matures, qui sont exempts de mitochondries. Sans mitochondries saines, le glucose ne peut être métabolisé normalement.

Une détérioration de la tolérance au glucose et une augmentation de la résistance à l'insuline ont été signalées dans quelques essais cliniques. Dans l'une de ces études, 29 patients atteints de diabète sucré de type 2 ont reçu du Gemfibrozil (1 200 mg/jour) ou de la Simvastatine (10 mg/jour) pendant 4 mois dans une étude croisée randomisée à double insu. Dans les deux traitements, la concentration d'insuline a été augmentée

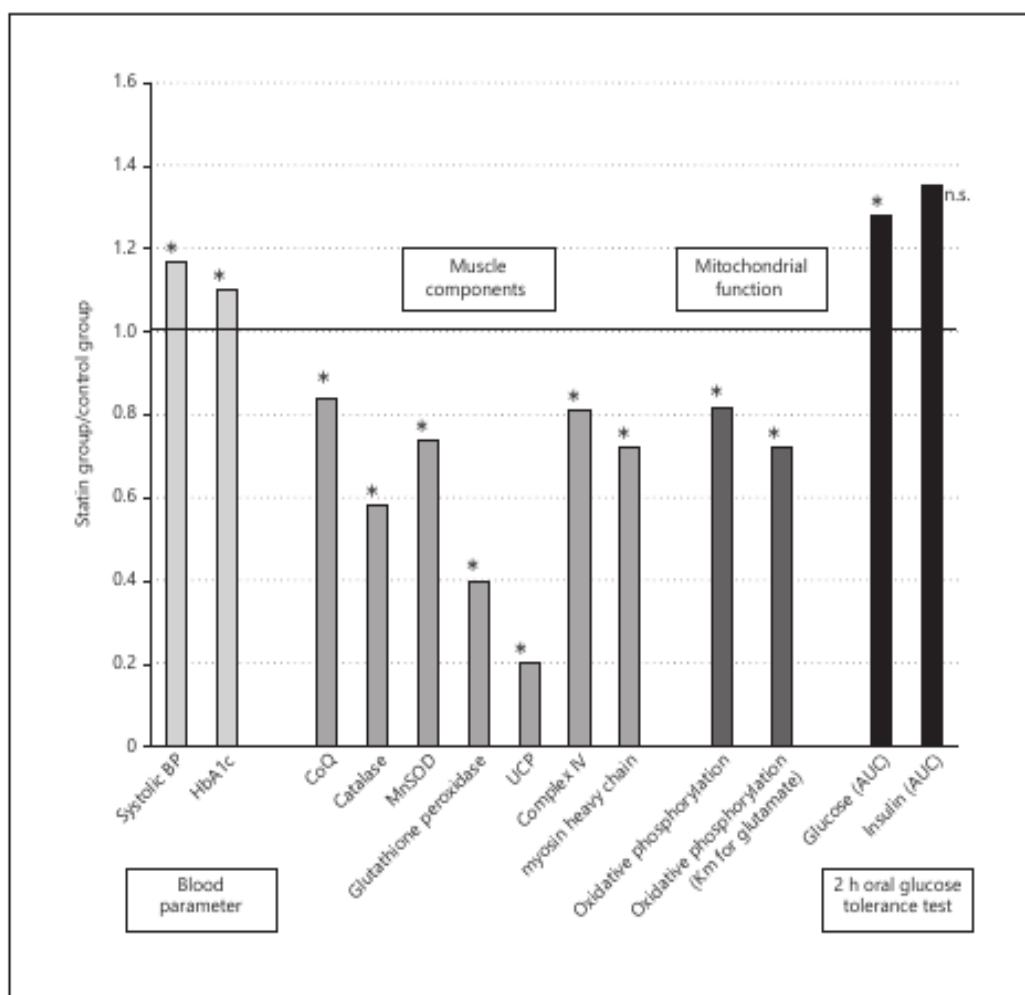
pendant la partie majeure du test de tolérance intraveineuse au glucose et pendant la pince euglycémique hyperinsulinémique[8]. Dans un deuxième essai, on a examiné les dossiers médicaux de 72 patients atteints d'hyperlipidémie et de glycémie à jeun altérée qui recevaient de la Rosuvastatine (10, 20 ou 40 mg/jour). La période médiane de suivi était de 12,4 semaines. Les données ont été comparées entre la première visite avant la prescription de Rosuvastatine et la dernière visite. La Rosuvastatine a été associée à une augmentation proportionnelle à la dose significative des valeurs d'évaluation du modèle d'homéostasie (HOMA) de 25,4 %, 32,3 % et 44,8 % aux doses de 10, 20 et 40 mg/jour, respectivement, ce qui s'est traduit par une augmentation correspondante des taux d'insuline plasmatique (9). Une étude très récente a examiné les effets de la Simvastatine sur les muscles squelettiques humains[10]. La tolérance au glucose et la teneur en CoQ10 des muscles squelettiques, la densité mitochondriale et la capacité de phosphorylation oxydative mitochondriale ont été mesurées chez 10 patients présentant un taux élevé de niveaux de cholestérol (âge moyen de 45 ans) sous Simvastatine pour un période moyen de 5 ans et chez 9 sujets témoins bien assortis. Comme l'illustre la figure 9-4, les patients traités à la Simvastatine présentaient une intolérance au glucose et un indice de sensibilité à l'insuline réduit. L'étude mitochondriale a révélé que la teneur en CoQ10 était réduite entre les deux groupes ( $p = 0,05$ ), alors que la teneur mitochondriale était similaire. La capacité de phosphorylation oxydative a été significativement réduite chez les patients comparativement aux témoins ( $p < 0,01$ ).

#### **9.4 Les bienfaits des statines l'emportent-ils sur les risques d'incidence du diabète ?**

Avant de pouvoir répondre à la question principale posée dans ce chapitre - les statines sont-elles efficaces pour prévenir les coronaropathies chez les patients atteints de diabète de type 2 au Japon, comme le recommande JASG2012 ? - nous devons d'abord déterminer si les avantages de l'utilisation des statines chez les patients dyslipidémiques dépassent les risques d'incidence de diabète. Pour tenter de répondre à cette question, nous devons examiner la situation entourant la préinscription des statines dans cette population de patients avant et après qu'un scandale ait été exposé dans l'industrie pharmaceutique.

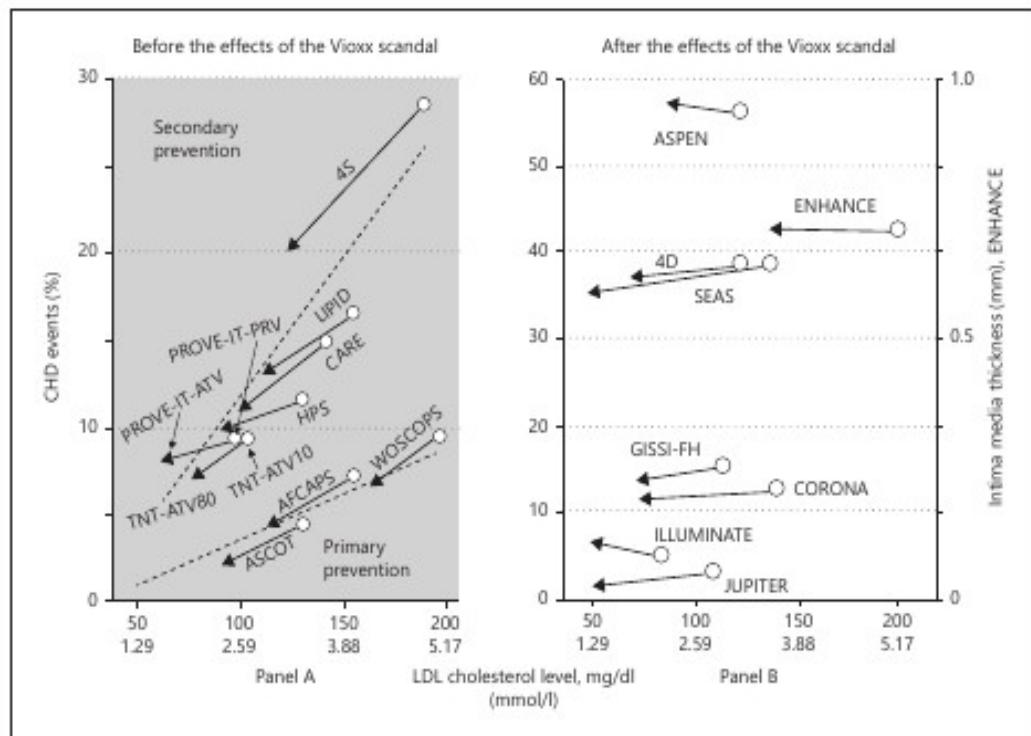
Vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle, l'industrie pharmaceutique a commencé à exercer un contrôle puissant sur l'évaluation de ses médicaments d'ordonnance en finançant les essais cliniques dans leur intégralité et en soutenant tous les aspects du travail, y compris la logistique, la collecte et l'analyse des données, et même la rédaction





**Fig. 9-4.** Effets de la Simvastatine sur le muscle squelettique humain[10]. Dix participants ayant un taux de cholestérol élevé ont pris la statine pendant 5 ans en moyenne. Le groupe témoin comprenait 9 participants appariés pour l'âge, le sexe, le poids corporel, l'indice de masse corporelle, la graisse corporelle (%) et l'apport maximal en oxygène. Les participants se sont présentés au laboratoire à 8h00 après un jeûne nocturne (10-12 h) deux jours différents. Au jour 1, des échantillons de sang ont été prélevés et au jour 2, une biopsie musculaire a été obtenue à partir du muscle vaste latéral pour diverses mesures. Voir aussi le texte. \*  $p \leq 0,05$ . n.s. = Non significatif; BP = tension artérielle; HbA1c = hémoglobine glyquée; MnSOD = manganèse superoxyde dismutase; UCP = protéine de découplage ; AUC = aire sous la courbe.

fantôme[11]. Par conséquent, la manipulation des données et les déclarations trompeuses et/ou fausses, y compris la dissimulation des résultats, ont été découvertes l'une après l'autre dans la littérature médicale. Le scandale du Vioxx a provoqué un changement. En 2004, Merck a retiré du marché le médicament Vioxx (Rofécoxib, un inhibiteur de la COX2) en raison des risques accrus de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral ; cependant, la société l'avait maintenu sur le marché bien qu'elle était très probablement au courant de ces risques depuis 5 ans. Dans l'accord conclu,



**Fig. 9-5.** Résultats d'essais avec des médicaments hypolipémiants avant et après les effets du scandale Vioxx. Les pointes de flèche indiquent les valeurs après l'intervention du médicament hypolipémiant. Les queues indiquent les valeurs du groupe de contrôle. Panneau A: Le graphique qui a souvent été utilisé pour « prouver » la notion selon laquelle plus le taux de cholestérol est bas, mieux c'est. Les essais de statines présentés ici sont pour la plupart ceux réalisés avant 2004 et sous l'influence du big pharma. Groupe B: Les essais sur les statines (autres types de médicaments réduisant le cholestérol également utilisés) ont été réalisés après 2004, lorsque la nouvelle loi de l'UE régissant les essais cliniques est entrée en vigueur. Ces essais sont apparemment indépendants du big pharma. La Simvastatine + l'Ézétimibe ont été utilisés dans les études ENHANCE et SEAS, tandis que l'Atorvastatine a été utilisée dans les études ASPEN et 4D. Les statines n'ont été efficaces pour la prévention des événements coronariens dans aucun des essais, à l'exception de JUPITER, dont les problèmes ont été examinés de manière critique par de Lorgeril M, et al.[15] L'étude dal-OUTCOMES publiée en 2012, qui testait les effets du Dalcétrapib (un inhibiteur de la protéine de transfert du cholestérol) chez des patients ayant récemment souffert du syndrome coronarien aigu[28], n'est pas présentée dans le panneau B, car les taux de lipoprotéines de faible densité n'ont changé que très peu (les niveaux de lipoprotéines de haute densité ont augmenté considérablement). Le rapport de risque pour le critère d'évaluation principal (un composite d'événements cardiovasculaires) dans le groupe Dalcétrapib était de 1,04 (0,93 à 1,16) par rapport au groupe placebo. Remarque : L'axe Y du panneau A est élargi d'un facteur 2. MCV = maladie coronarienne; LDL = lipoprotéines de basse densité.

Merck a accepté de verser 4,85 milliards de dollars US[12]. En réponse à cela, l'UE a promulgué en 2004 de nouveaux règlements pour la conduite d'essais cliniques de médicaments expérimentaux, pour lesquels les infractions peuvent donner lieu à des

poursuites pénales[13]. Le scandale du Vioxx a également été une grave leçon éthique et économique pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique : la rétention d'informations cliniques importantes pourrait non seulement nuire aux patients, mais aussi entraîner d'énormes règlements. Ces nouveaux règlements et les fils du scandale ont fonctionné jusqu'à un certain point[14]. La figure 9-5 illustre la différence des effets des hypolipémiants entre les études publiées avant et après cette année charnière de 2004. Comme le montre le panel B, après 2004, aucun des essais menés n'a pu prouver l'efficacité des médicaments hypolipémiants, à l'exception de l'essai JUPITER, qui a cependant fait l'objet de vives critiques lors d'une réévaluation par de Lorgeril et al[15]. De plus, bien que certaines méta-analyses et ré-analyses aient conclu que les statines exercent une influence positive sur le cœur ou d'autres organes, elles se sont malheureusement appuyées sur des données d'études cliniques réalisées avant 2004, lorsqu'il était possible que les compagnies pharmaceutiques aient faussé ces études d'une manière ou d'une autre. Les compagnies pharmaceutiques ont cependant continué à exercer leur influence, ce qui a incité Marcia Angell, ancienne éditrice du *New England Journal of Medicine*, à écrire en 2008 : « *Les médecins ne peuvent plus compter sur la littérature médicale pour obtenir des informations valides et fiables* »[16] et Peter Gøtzsche dans son récent livre « *Deadly Medicines and Organised Crime* » à révéler la corruption de l'industrie pharmaceutique dans les soins de santé[17]. Face au contraste évident entre les Panels A et B de la figure 9-5, il ne semble pas y avoir d'évidence que la prise de statines confère un bénéfice global étant donné le risque d'incidence du diabète.

Donc, pour en revenir à notre question principale sur l'efficacité des statines dans la prévention des coronaropathies chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 au Japon, nous n'avons aucun essai clinique qui puisse y répondre parce que tous les essais japonais à grande échelle sur les statines étaient irrécupérables, comme nous l'avons vu au chapitre 7. Même le plus important essai japonais sur les statines auquel JASG2012 fait référence, l'étude MEGA[18], était un échec sur les plans alimentaire, mathématique et méthodologique (voir la figure 7-1 au chapitre 7 pour quelques exemples seulement). Il n'y a pas eu d'essais comparatifs randomisés à grande échelle sur des patients atteints de diabète sucré de type 2 au Japon, mais JASG2012 s'appuyait surtout sur des sous-analyses de plusieurs essais cliniques et sur une méta-analyse réalisée par les collaborateurs des Cholesterol Treatment Trialists (CTT)[19]. Les sous-analyses ne fournissent pas de preuves, mais seulement des suggestions.

À titre d'exemple des sous-analyses mentionnées par le JASG2012, son chapitre sur le diabète (chapitre 12) présente les résultats d'une sous-analyse de l'étude ACCORD qui a donné des résultats non significatifs pour l'efficacité des statines et qui, à notre avis, exagère donc l'importance du résultat. L'étude Accord a examiné les effets d'une combinaison de Simvastatine ouverte et de Fénofibrate masqué ou de placebo chez 5 518 patients atteints de diabète sucré de type 2[20]. Le principal résultat de l'étude a été la première survenue d'un infarctus du myocarde non fatal, d'un accident vasculaire cérébral non fatal ou d'un décès de cause cardiovasculaire. Le suivi moyen était de 4,7 ans. Le taux annuel du résultat primaire était de 2,2 % dans le groupe Fénofibrate et de 2,4 % dans le groupe placebo (HR : 0,92, IC 95 % : 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ). JASG2012 écrit que les résultats de la sous-analyse du risque d'événements cardiovasculaires pourraient être réduits par l'ajout de fibrates même après l'administration de statines chez les patients présentant des taux élevés de triglycérides et de lipoprotéines de haute densité. Toutefois, cette réduction n'était pas significative ( $p = 0,057$ ). Cette inclusion de résultats non significatifs d'une sous-analyse est malavisée et ne constitue pas une preuve tangible de l'efficacité des statines. De plus, dans le texte principal, le JASG2012 ne mentionne pas les résultats non significatifs pour les paramètres primaires de l'étude ACCORD.

Quant à la méta-analyse des collaborateurs du CTT[19] à laquelle se réfère le JASG2012, les résultats ne sont pas totalement fiables, car elle porte essentiellement sur des essais réalisés avant 2004. Certains d'entre eux ont été interrompus prématurément sans justification médicale pertinente - une procédure dont il est maintenant bien connu qu'elle surestime les avantages déclarés de tout traitement[21]. La méta-analyse consistait en 14 essais, mais le pourcentage moyen de patients diabétiques n'était que de 21 %, l'essai CARDS étant la seule exception avec 100 % des participants atteints de diabète[22]. Cela signifie que la méta-analyse était composée de sous-groupes non randomisés (sauf pour CARDS). De plus, il n'a pas inclus les procès 4D[23] et ASPEN[24] dans son analyse. Ces deux études ont été publiées respectivement en 2005 et 2006, et avant la publication de la méta-analyse (2008). Elles ont toutes les deux été réalisées sans interruption précoce et ne concernaient que des patients atteints de diabète de type 2. Fait intéressant, leurs résultats n'ont montré aucun effet positif des statines sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire. Il n'est pas clair pourquoi ces deux études n'ont pas été prises en compte dans la méta-analyse des collaborateurs du CTT, d'autant plus que leur état n'aurait pas radicalement changé leurs résultats. Mais plus important encore, nous pensons qu'il n'est pas clair pour-

quoi JASG2012 ne s'y est pas référé alors qu'ils fournissent clairement les résultats les plus fiables.

Bien que l'étude méthodique dont nous discuterons plus loin comprenne une étude sur le Fénofibrate, les résultats peuvent aider à répondre directement à la principale question posée dans ce chapitre. de Lorgeril et al[25] ont systématiquement passé en revue les résultats d'une étude sur le Fénofibrate à haute concentration dans des essais en double aveugle de qualité visant à déterminer si les médicaments hypocholestérolémians (statines et fibrates) réduisent la mortalité et les complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2, et ils ont suivi les énoncés PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses[26]) dans leur examen. Les essais qui ont été interrompus prématurément sans justification médicale pertinente ou l'utilisation de sous-groupes non randomisés de participants diabétiques ont été exclus de l'examen. Seuls quatre essais ont satisfait aux critères d'inclusion prédéfinis. Parmi les trois essais sur les statines des quatre essais au total, CARDS a été abandonné deux ans avant la fin prévue et en l'absence d'effet significatif sur la mortalité globale ou cardiovasculaire. Les deux autres études sur les statines n'ont montré aucun effet significatif sur le critère d'évaluation principal ni sur la mortalité globale ou cardio-vasculaire. Enfin, le quatrième essai, l'essai sur les fibrates FIELD, n'a conféré aucun avantage significatif pour le critère d'évaluation principal ou la mortalité[27]. En raison de l'hétérogénéité médicale entre les patients des quatre essais qui répondaient aux critères d'inclusion de Lorgeril et al, l'analyse de leur revue systématique a dû être interrompue à ce stade. Les résultats de leur examen n'appuient donc pas l'utilisation de médicaments hypocholestérolémians pour réduire la mortalité ou les complications cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

En résumé, compte tenu des données probantes présentées ci-dessus, les bienfaits des statines ne l'emportent probablement pas sur le risque d'incidence du diabète.

## **9.5 Répondre à la principale question posée dans ce chapitre**

Ainsi, les statines sont-elles réellement efficaces pour prévenir les coronaropathies dans le diabète sucré de type 2 au Japon, comme le recommandent les Lignes directrices 2012 de la JAS ? La réponse est malheureusement « *non* ». Il n'existe pas d'études de ce type pour soutenir l'utilisation des statines chez les patients atteints de diabète de type 2 au Japon. Des essais à double insu de haute qualité, menés uniquement auprès de patients atteints de diabète de type 2, n'ont montré aucun bénéfice des statines (Section 4). En fait, les statines détériorent le métabolisme du glucose et aug-

mentent les cas de diabète (Section 2), et le mécanisme pathophysiologique de l'intolérance au glucose induite par les statines a été élucidé (Section 3). JASG2012 a fixé des taux cibles de cholestérol LDL beaucoup plus stricts pour les patients atteints de diabète de type 2 que pour d'autres sous-ensembles de personnes ayant un taux de cholestérol élevé, mais aucun essai comparatif n'a été mené au Japon ou ailleurs dans le monde à ce jour pour comparer ces taux cibles chez ces patients. Nous considérons en fait que l'utilisation des statines est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 2.

## Références

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
2. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al: Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1535–1545.
3. Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Available on line at: <http://www.fdagov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (accessed April 21, 2014). 2012.
4. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, Guide-lines-setting members. (Japan Society for Lipid Nutrition ed.) Cholesterol guidelines for longevity, 2010. Chunichi-shuppansha, Nagoya-city, 2010 (in Japanese).
5. Zaharan NL, Williams D, Bennett K: Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1118–1124.
6. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM: Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
7. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al: Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144–152.

8. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B: A comparison between the effects of gemfi-brozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1995;44:212–217.
9. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS: Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009;63:1308–1313.
10. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al: Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:44–53.
11. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM: Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1800–1812.
12. Reuters (New York). Merck agrees to pay \$4.85 billion in Vioxx settlement. Available on line at: <http://www.reuters.com/article/2007/11/10/businesspromo-merck-vioxx-settlement-dc-idUSL0929726620071110> (accessed April 22, 2014). Nov 9, 2007.
13. Bollapragada SS, Norrie JD, Norman JE: Re-view of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products. *BJOG* 2007;114:917–921.
14. de Lorgeril M: Cholesterol, mensonges et propagande. Thierry Souccar Editions, Vergeze, France 2008 (in French).
15. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al: Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010;170:1032–1036.
16. Angell M: Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA* 2008;300:1069–1071.
17. Gøtzsche PC: Deadly medicines and organised crime. Radcliffe Publishing Ltd, London, 2013.
18. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kita-batake A, Goto Y, Toyota T, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155–1163.

19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Col-laborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al: Efficacy of chole-sterol-lowering thera-  
py in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-  
analysis. *Lancet* 2008;371:117–125.
20. ACCORD Study Group et al: Effects of com-bination lipid therapy in type 2  
diabetes mel-litus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
21. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al: Stopping  
randomized trials early for benefit and estimation of treat-ment effects: syste-  
matic review and meta-re-gression analysis. *JAMA* 2010;303:1180–1187.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Living-  
stone SJ, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin  
in type 2 diabetes in the Col-laborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS):  
multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
23. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al: Atorvasta-  
tin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing he-modialysis. *N Engl  
J Med* 2005;353:238–248.
24. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of ator-  
vastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2  
diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Dis-ease  
Endpoints in non-insulin-dependent di-abetes mellitus (ASPEN). *Diabetes  
Care* 2006; 29:1478–1485.
25. de Lorgeril M, Hamazaki T, Kostucki W, Okuyama H, Pavy B, McGill AT, et  
al: Is the use of cholesterol-lowering drugs for the pre-vention of cardiovascu-  
lar complications in type 2 diabetics evidence-based? A systematic review.  
*Rev Recent Clin Trials* 2012;7:150–157.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for sys-  
tematic re-views and meta-analyses: the PRISMA state-ment. *Ann Intern Med*  
2009;151:264–269, W64.
27. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al: Effects of  
long-term feno-fibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with  
type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lan-  
cet* 2005;366:1849–1861.
28. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al:  
Effects of dal-cetrapib in patients with a recent acute coro-nary syndrome. *N  
Engl J Med* 2012;367:2089– 2099.

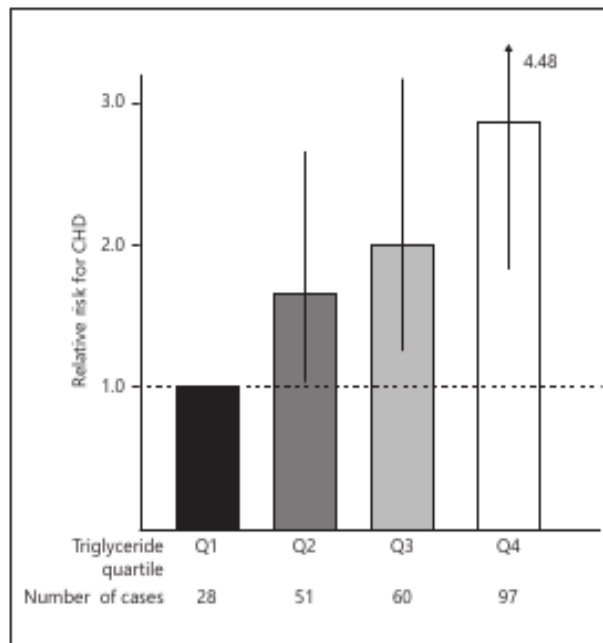


## **10 Hypertriglycéridémie et faibles taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité : Sont-ils des cibles de traitement ?**

**Résumé :** L'examen de cinq publications citées dans les Lignes directrices 2012 du PAC (JASG2012) comme preuve des effets délétères des taux élevés de triglycérides sur les maladies coronariennes au Japon nous a amenés à constater des faiblesses majeures dans chacune des études et qu'aucune des données n'a été ajustée pour la consommation des acides gras n-3, qui diminue tant les taux de triglycérides dans le sang que leur incidence dans les MC. Les données n'ont pas non plus été ajustées pour tenir compte de la consommation de sucre ou de l'exercice physique. Deux publications citées dans JASG2012 sur les effets délétères d'un taux élevé de triglycérides sur les résultats pour la santé en cas d'AVC présentaient des lacunes semblables, sans aucun ajustement en fonction de facteurs importants liés au mode de vie, et on ne devrait donc pas se fier à ces publications pour produire des directives thérapeutiques. L'exercice est le facteur le plus important qui détermine à la fois le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et le résultat cardiovasculaire. Le JASG2012 énumère les résultats de six publications comme étant l'évidence des effets délétères d'un faible taux de cholestérol HDL sur les maladies cardiovasculaires, mais aucun n'a été ajusté pour l'exercice physique. Nous concluons donc qu'il n'existe aucune donnée valide sur les effets délétères de l'hypertriglycéridémie ou d'un faible taux de cholestérol HDL sur les maladies cardiovasculaires dans la population japonaise.

### **10.1 Hypertriglycéridémie : Devrait-il être traité pour prévenir les maladies coronariennes ?**

L'hypertriglycéridémie est une cible de traitement dans JASG2012[1], l'objectif de traitement étant <150 mg/dl (1,7 mmol/l) au chapitre 1 des lignes directrices et les effets délétères de l'hypertriglycéridémie sur les maladies coronariennes étant décrits brièvement au chapitre 3. Nous évaluons ici la validité de la notion d'effets délétères de l'hypertriglycéridémie sur les maladies coronariennes au Japon, telle que définie dans la norme JASG2012. Si l'on exclut les résultats des études menées à l'étranger que citent les lignes directrices, seules cinq études menées auprès de participants japonais sont présentées au chapitre 3 à l'appui de cette notion[2-6].



**Fig. 10-1.** Relation entre le taux sérique de triglycérides et le risque de maladie coronarienne (MCV) [3]. Au total, 11 068 hommes et femmes japonais âgés de 40 à 69 ans ont été suivis de manière prospective pendant 15,5 ans. Comme les associations entre les triglycérides sériques non à jeun et le risque relatif de cardiopathie congénitale étaient très similaires chez les hommes et les femmes, les données combinées sont présentées ici. Les risques relatifs ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, des quartiles d'indice de masse corporelle, des quartiles de cholestérol total sérique, du statut de fumeur de cigarette, du statut d'hypertension, de la catégorie d'alcool, de la glycémie et du temps écoulé depuis le dernier repas. Cependant, les taux d'acides gras n-3 n'ont pas été ajustés (voir le texte). Les quartiles de triglycérides étaient <0,95, 0,95 à 1,31, 1,32 à 1,88 et  $\geq 1,89$  mmol/l (<85, 85 à 116, 117 à 167 et  $\geq 168$  mg/dl, respectivement).

Commençons par examiner la plus ancienne étude au Japon sur l'épidémiologie des triglycérides que JASG2012 cite. L'étude a été publiée dans les actes de la 5e réunion de recherche sur les triglycérides[2]. Les travailleurs de bureau de sexe masculin âgés de 30 à 45 ans ( $n = 1\,110$ ) ont été suivis pendant 15 ans. Au cours du suivi (1977-1992), 5 participants ont eu un infarctus aigu du myocarde (IM ; 3 cas mortels) et 25 ont reçu un diagnostic d'angine de poitrine lorsque l'un ou l'autre des critères suivants a été atteint : prise de médicaments pour l'angine de poitrine, amélioration des douleurs thoraciques grâce au nitrate, modification électrocardiographique ischémique (ECG) à la douleur thoracique, modification positive des ECG pendant l'exercice, sténose à  $\geq 75\%$  dans une artère coronaire à l'angiographie. L'hypertriglycéridémie a été définie comme étant  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l). Une différence significative a été observée dans la proportion de participants atteints d'hypertriglycéridémie au dé-

part entre les participants qui ont ensuite présenté une cardiopathie ischémique (IHD ;  $n = 30$ ) et tous les participants ( $n = 1\ 110$  ;  $p < 0,001$ ) ; les proportions réelles n'ont pas été communiquées. La valeur moyenne des triglycérides dans le groupe de cas était de 150 mg/dl (1,7 mmol/l) et de 118 mg/dl (1,3 mmol/l) chez tous les participants (aucune valeur de SD n'a été rapportée). Il y a donc trois points importants à noter au sujet de cette étude : aucun facteur confusionnel n'a été pris en compte ; le diagnostic de l'angine de poitrine n'était pas fiable (chapitre 2, section 1 ; chapitre 6, section 2 ; et chapitre 7, section 1) et l'échelle de l'étude était trop petite pour tirer des conclusions générales.

Des cinq études japonaises citées par JASG2012, c'est celle d'Iso et al. qui fournit les preuves les plus solides de la recommandation de JASG2012 de traiter l'hypertriglycémie pour la prévention des maladies coronariennes[3]. Pourtant, seulement 51 % de tous les participants ont fait mesurer leur taux de cholestérol HDL. Pour examiner la relation entre les triglycérides et les coronaropathies chez les personnes ayant un faible taux moyen de cholestérol total, ils ont mené une étude prospective de 15,5 ans qui a pris fin en 1997. Les Participant étaient 11 068 Japonais âgés de 40 à 69 ans, provenant de quatre communautés, qui n'avaient initialement pas souffert de coronaropathie et d'AVC : 4 452 hommes et 6 616 femmes avec des taux moyens de cholestérol total de  $4,73 \pm 0,88$  mmol/l ( $185 \pm 34$  mg/dl) et  $5,03 \pm 0,91$  mmol/l ( $195 \pm 35$  mg/dl), respectivement. Au cours de la période à l'étude, il y a eu 236 cas de coronaropathie, dont 133 IM, 68 cas d'angine de poitrine et 44 décès cardiaques soudains. L'incidence des coronaropathies était plus élevée de façon dose-réponse dans les quartiles de triglycérides non jeûne croissants (fig. 10-1). La tendance était semblable pour l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine et la mort cardiaque subite. La relation entre les triglycérides et les coronaropathies n'était pas directement associée aux taux de cholestérol total ou de cholestérol HDL. Le risque relatif multivarié associé à une augmentation des triglycérides de 1 mmol/l (89 mg/dl) était de 1,29 (1,09- 1,53,  $p = 0,004$ ) chez les hommes et de 1,42 (1,15-1,75,  $p = 0,001$ ) chez les femmes. Le risque relatif multivarié de mortalité totale dans les quartiles de triglycérides les plus élevés et les plus faibles était de 1,26 (0,90-1,77,  $p = 0,18$ ) pour les hommes et 1,50 (0,99-2,27,  $p = 0,05$ ) pour les femmes.

Toutefois, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme une forte prédominance puisqu'ils n'ont pas été ajustés pour tenir compte de certains facteurs importants liés au mode de vie qui sont des facteurs de confusion.

**Tableau 10-A.** Ratios de risque (HR) ajustés multivariés et spécifiques au sexe pour les maladies cardiovasculaires chez les participants présentant une hypertriglycéridémie ( $\geq 1,69$  mmol/l, 150 mg/dl): étude menée par un centre de santé publique du Japon[4].

| Sex                         | Hypertriglyceridemic participants |                  |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
|                             | men                               | women            |
| No. of participants         | 2,533                             | 3,420            |
| Ischemic heart disease      |                                   |                  |
| No. of events               | 41                                | 8                |
| HR (95% CI)                 | <b>1.76 (1.10–2.81)</b>           | 0.70 (0.31–1.58) |
| Total stroke                |                                   |                  |
| No. of events               | 101                               | 68               |
| HR (95% CI)                 | 1.28 (1.00–1.65)                  | 1.14 (0.85–1.52) |
| Ischemic stroke             |                                   |                  |
| No. of events               | 69                                | 44               |
| HR (95% CI)                 | <b>1.42 (1.04–1.93)</b>           | 1.33 (0.91–1.95) |
| Hemorrhagic stroke          |                                   |                  |
| No. of events               | 32                                | 24               |
| HR (95% CI)                 | 1.07 (0.69–1.65)                  | 0.91 (0.57–1.45) |
| Intraparenchymal hemorrhage |                                   |                  |
| No. of events               | 28                                | 15               |
| HR (95% CI)                 | 1.15 (0.71–1.84)                  | 0.97 (0.53–1.76) |
| Subarachnoid hemorrhage     |                                   |                  |
| No. of events               | 4                                 | 9                |
| HR (95% CI)                 | 0.74 (0.23–2.38)                  | 0.82 (0.39–1.76) |

A total of 23,313 participants aged 40–69 years with no history of ischemic heart disease, stroke, or cancer were followed for a median period of 11 years. During follow up, 395 men and 298 women presented with cardiovascular disease as either ischemic heart disease (82 men, 401 women) or stroke (314 men, 258 women). Multivariable HR was adjusted for age, study area, time since last meal, total cholesterol level, smoking status, and ethanol intake. Significant findings are shown in bold. (Remade with permission from the publisher, with slight modifications.)

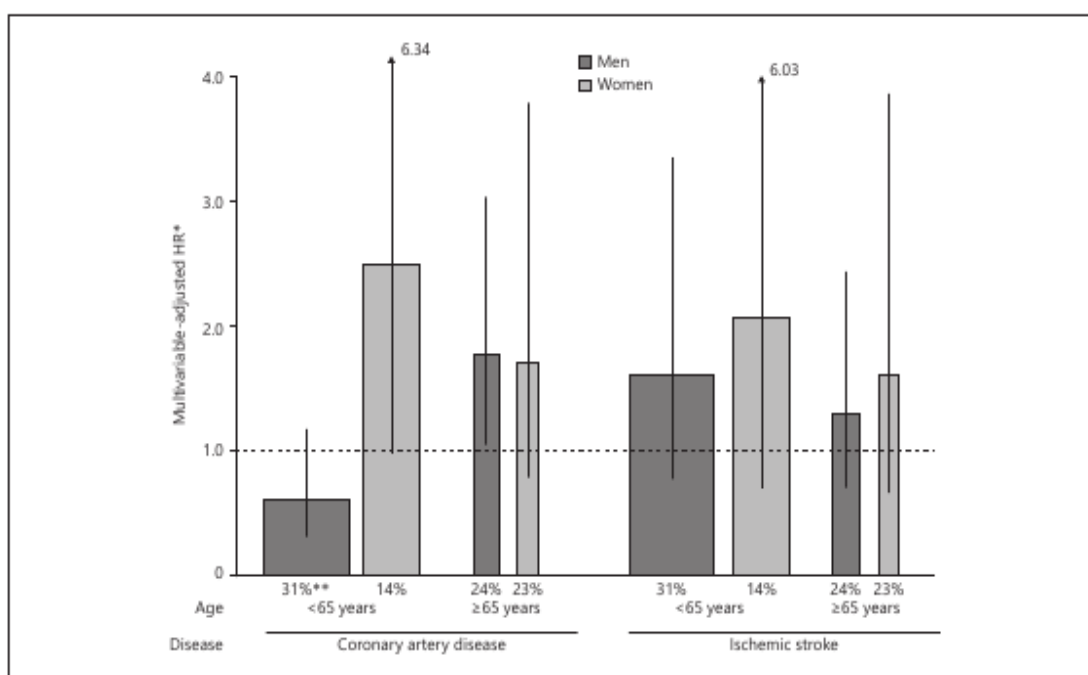
Il est bien connu que les valeurs d'apport ou les valeurs tissulaires des acides gras polyinsaturés n-3 sont liées à la fois aux taux sériques de triglycérides[7, 8] et aux maladies coronariennes : sans ajustement pour les acides gras n-3, les résultats des études épidémiologiques sur les triglycérides ne peuvent être considérés valables. De même, les autres facteurs de confusion importants de l'exercice et de la consommation de sucre n'ont pas été pris en compte dans cette étude[3].

La troisième étude citée par JASG2012 portait sur 6 966 employés masculins âgés de 33 à 59 ans, d'une seule entreprise d'Hokkaido, qui n'avaient aucun signe de maladie coronarienne[5]. Les participants ont été suivis pendant 10 ans. La coronaropathie a été définie comme un infarctus aigu du myocarde (IAM) ou une angine de poitrine. Au cours du suivi, 111 participants ont eu une coronaropathie (74 IAM, 37 cas d'angine de poitrine). Les taux de triglycérides de base différaient significativement entre les participants avec et sans coronaropathie, à 157 (113-207, médiane avec intervalle interquartile) mg/dl[1,76 (1,27-2,33) mmol/l] et 110 (78-159) mg/dl[1,24 (0,88-1,79) mmol/l], respectivement ( $p < 0,01$ ). Le rapport de risque (HR) pour la coronaropathie pour une augmentation de 1 log des taux de triglycérides ajustée en fonction de

10 facteurs confusionnels possibles, y compris le cholestérol total et le cholestérol HDL, était de 3,07 (intervalle de confiance[IC] : 1,01-9,35 à 95 %). Toutefois, encore une fois, les données n'ont pas été ajustées pour tenir compte des facteurs importants du mode de vie que sont les acides gras n-3, la consommation de sucre ou l'exercice physique mentionnés ci-dessus.

La quatrième étude citée dans les lignes directrices, la Japan Public Health Center-based Study, visait à évaluer l'impact du syndrome métabolique sur l'incidence du IHD et des accidents vasculaires cérébraux au Japon, ainsi que les composantes du syndrome métabolique, dont les niveaux de triglycérides [4]. Au total, 8 249 hommes et 15 064 femmes âgés de 40 à 69 ans sans antécédents de IHD, d'AVC ou de cancer ont participé à une enquête sur les facteurs de risque entre 1993 et 1995. Une surveillance cardiovasculaire systématique a été effectuée tout au long de 2003 et 693 cas de IHD ou d'AVC ont été identifiés. Le HR de l'IHD était significativement plus élevé chez les hommes atteints d'hypertriglycémie ( $\geq 1.69$  mmol/l, 150 mg/dl) que chez les hommes non atteints (HR multivariable : 1,76, IC à 95 % : 1,10-2,81). Cependant, la tendance était à la hausse chez les femmes (RH à variables multiples : 0,70, IC à 95 % : 0,31 - 1,58). En ce qui concerne l'AVC, seule une association marginalement significative a été observée chez les hommes (FC à variables multiples : 1,28, IC à 95 % : 1,00-1,65) et aucune association significative n'a été observée chez les femmes (FC à variables multiples : 1,14, IC à 95 % : 0,85-1,52). Les résultats de cette étude ne semblent pas appuyer la notion préconisée par le JASG2012. Et une fois de plus, l'étude présentait les mêmes graves lacunes dont il a été question dans les paragraphes précédents. Le tableau 10-A montre les FC pour l'IHD et les divers types d'AVC.

Le dernier rapport cité dans JASG2012 à l'appui de la relation entre les triglycérides sériques et les maladies cardiovasculaires est l'étude Suita, dont le but initial était également d'étudier la relation entre le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires[6]. En bref, dans cette étude, 4 939 Japonais âgés de 30 à 79 ans vivant à Sui-ta City ont été suivis pendant une période de 13 ans. La Fig. 10-2 montre les FC corrigées des variables multiples pour les maladies cardiovasculaires chez les hommes et les femmes atteints d'hypertriglycémie ( $\geq 1.7$  mmol/l, 150 mg/dl). Le seul taux significativement plus élevé que celui des participants normotriglycémiques a été observé pour la coronaropathie chez les hommes âgés de  $\geq 65$  ans (taux de mortalité multivariable : 1,77, IC à 95 % : 1,04-3,02). Pour cette étude également,



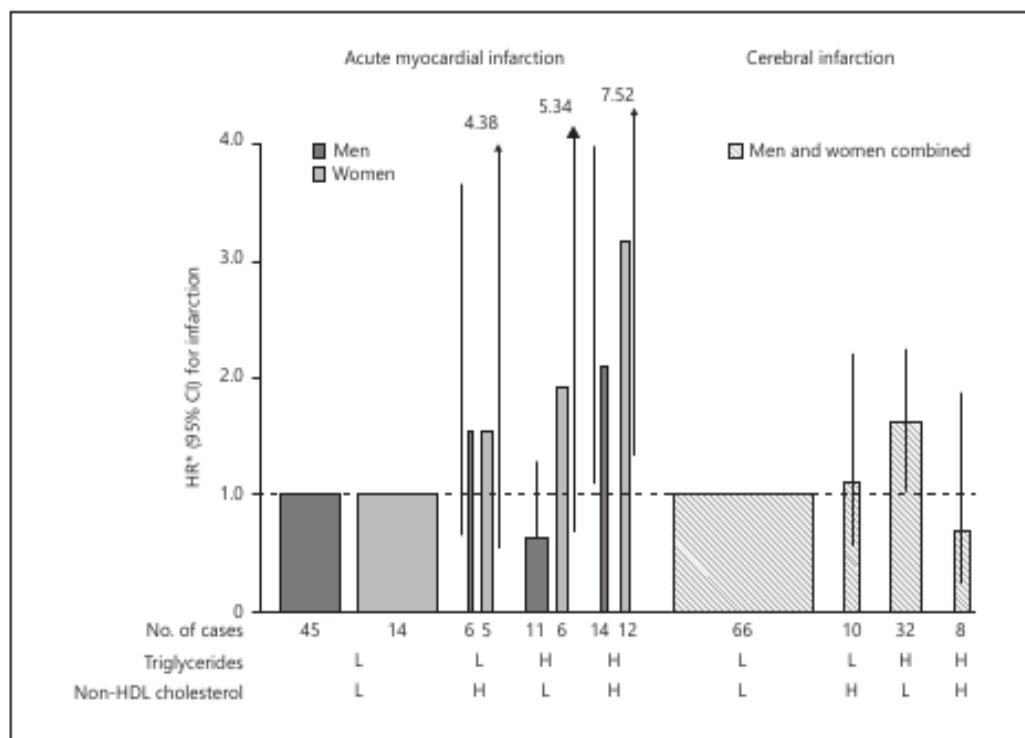
**Fig. 10-2.** Rapports de risque (HR) ajustés multivariés avec des intervalles de confiance à 95% pour les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez les participants présentant une hypertriglycéridémie : étude Suita[6]. Au total, 4 939 résidents japonais vivant en zone urbaine ont été suivis pendant 13 ans. La seule augmentation significative de la fréquence cardiaque par rapport aux participants normotriglycéridémiques a été observée chez les hommes de 65 ans et plus. Au cours du suivi, il y a eu 204 cas d'accident vasculaire cérébral, comprenant 118 accidents ischémiques cérébraux, 43 hémorragies intracérébrales, 22 hémorragies sous-arachnoïdiennes et 21 cas non classés. Aucune association n'a été observée entre le cholestérol à lipoprotéines de basse densité sérique et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans les groupes stratifiés par sexe et à l'âge de 65 ans. Le rapport d'étude n'a donné aucun résultat pour un AVC hémorragique. \* Comparé aux participants normolipidémiques. \*\* Pourcentage de participants hypertriglycéridémiques dans chaque groupe; il y avait 1 657 et 654 hommes dans les groupes âgés de moins de 65 ans et de 65 ans et plus, respectivement, et 2 057 et 571 femmes, respectivement.

les mêmes commentaires s'appliquent aux quatre études précédentes : le HR lié aux triglycérides n'est pas un résultat fiable car aucun ajustement n'a été fait pour les facteurs importants du mode de vie, en particulier l'apport en acides gras n-3. Nous nous demandons aussi pourquoi cette étude n'est pas citée dans la section du JASG2012 portant spécifiquement sur la relation entre l'hypertriglycéridémie et l'AVC.

Il semblerait, d'après notre discussion jusqu'à présent, que l'évidence présentée dans JASG2012 pour le traitement de l'hypertriglycéridémie, du moins dans le cas de la prévention des maladies coronariennes, soit ténue. Examinons maintenant les lignes directrices sur l'hypertriglycéridémie pour la prévention des accidents vasculaires cé-

rébraux avant de tirer des conclusions fermes sur la question de savoir si l'hypertriglycéridémie devrait être une cible thérapeutique au Japon.

## 10.2 Hypertriglycéridémie : Doit-on le traiter pour prévenir l'AVC ?



**Fig. 10-3.** Rapports de risque (HR) ajustés multivariés et intervalles de confiance à 95% pour l'infarctus aigu du myocarde (IAM) et l'infarctus cérébral stratifiés par les triglycérides et le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (HDL): étude Suita[9]. Au total, 5 098 Japonais âgés de 30 à 79 ans qui étaient initialement exempts d'AVC ou d'infarctus du myocarde ont été suivis pendant une période moyenne de 11,7 ans. Les RH pour les IAM et l'infarctus cérébral ont été déterminées après stratification des participants par une combinaison de taux sériques de triglycérides et de taux de cholestérol non HDL (quatre groupes). En raison du très petit nombre de cas d'infarctus cérébral, seules les données combinées des deux sexes sont présentées dans cette figure. Un taux élevé de triglycérides et un taux élevé de cholestérol non HDL ont été définis comme étant  $\geq 1,7$  mmol/l (150 mg/dl) et  $\geq 4,9$  mmol/l (190 mg/dl), respectivement. IC = intervalle de confiance. \* Ajusté pour l'âge, l'indice de masse corporelle, l'hypertension, le diabète, le cholestérol HDL, le tabagisme et la consommation d'alcool par un modèle à risque proportionnel de Cox; le sexe a également été ajusté dans le modèle des sexes combinés.

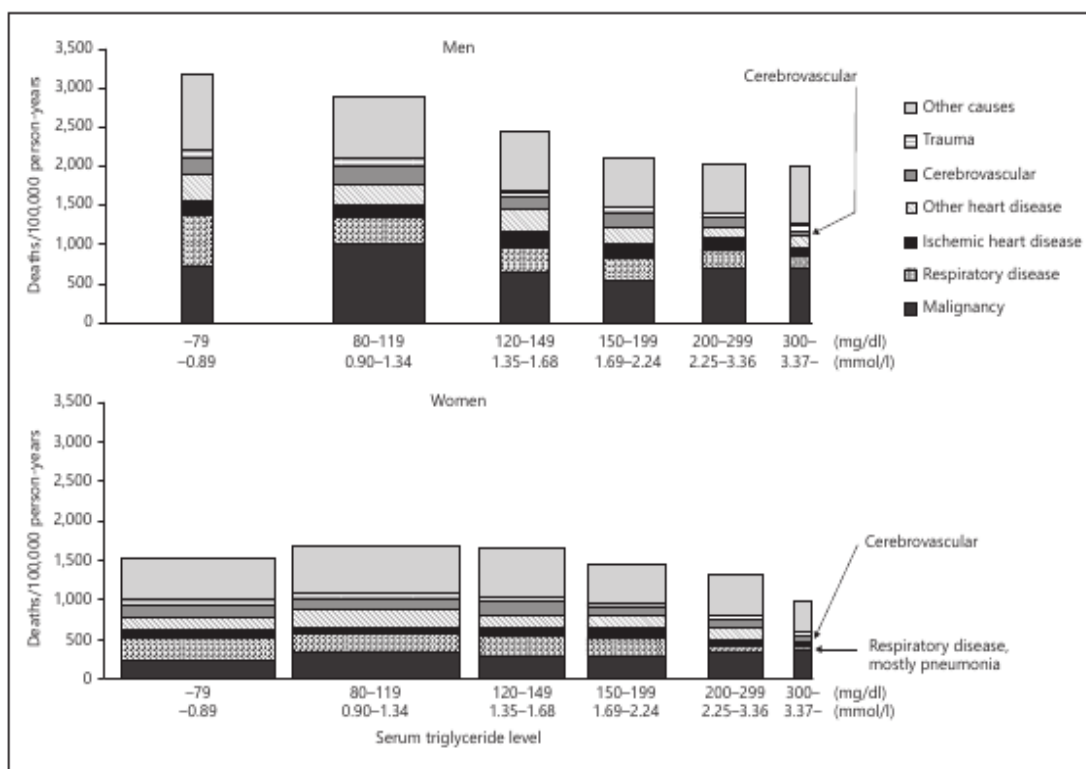
Selon le chapitre 3 du JASG2012, « De nombreux rapports indiquent également que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque d'infarctus cérébral, bien que son association soit plus faible que celle de la coronaropathie », examinons les preuves à l'appui de cette affirmation. JASG2012 ne cite que deux études épidémiologiques por-

tant uniquement sur des participants japonais[4, 9] au chapitre 3 ; les autres études concernent soit des populations de la région Asie-Pacifique, y compris des populations japonaises, soit des populations totalement non-japonaises.

L'une des deux études portant sur une population japonaise est l'étude du Centre de santé publique du Japon[4], que nous avons présentée dans la section précédente. Comme le montre le tableau 10-A, dans l'ensemble, l'AVC était à peine associé à l'hypertriglycéridémie, aucune association significative n'ayant été observée chez les femmes. L'autre étude citée est un autre rapport[9] de l'étude Suita, que nous avons également présenté dans la section précédente[6]. En bref, l'étude Suita n'a montré aucune association significative entre l'AVC ischémique et l'hypertriglycéridémie en termes de rapport de risque significatif[6]. Cependant, cet autre rapport de l'étude Suita[9], publié un an plus tôt, avait une conception quelque peu compliquée. Les auteurs de l'étude ont tenté d'élucider les effets des triglycérides et des taux de cholestérol non-HDL sur l'AVC et l'IM. Les méthodes d'étude sont essentiellement les mêmes que celles décrites ci-dessus[6] sauf que 5 098 Japonais (un nombre légèrement plus élevé) âgés de 30 à 79 ans et initialement exempts d'AVC ou d'infarctus du myocarde ont été suivis pendant une période moyenne de 11,7 ans (une période périodique plus courte). La relation entre le taux de lipides sériques et le risque d'AVC ou d'IM a été déterminée en divisant les participants en quatre groupes stratifiés par une combinaison de taux de triglycérides sériques et de taux de cholestérol non-HDL. Au cours du suivi, il y a eu 113 cas d'IAM et 180 cas d'AVC avec les sous-types suivants : 116 cas d'infarctus cérébral, 28 cas d'hémorragie intracérébrale, 21 cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne et 15 cas non classifiés. Comparativement au groupe à faible taux de triglycérides et à faible taux de cholestérol non HDL, l'IC à 95 % pour l'IAM chez les hommes et les femmes combinés dans le groupe à taux élevé de triglycérides et de cholestérol non HDL était de 2,55 (1,53-4,24) après ajustement pour d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Le taux d'incidence de l'infarctus du myocarde dans le seul groupe des triglycérides élevés était de 1,63 (1,03-2,56) ; toutefois, le risque d'infarctus cérébral n'était pas significativement accru dans les autres groupes (figure 10-3).

Il n'y avait aucune association entre les triglycérides ou le cholestérol non HDL et l'incidence de l'AVC total, de l'hémorragie intracérébrale ou de l'hémorragie sous-arachnoïdienne chez les deux sexes. Lorsque les participants ont été divisés en deux groupes d'âge (<60 ans et ≥60 ans), les résultats de toutes les analyses énumérées





**Fig. 10-4.** Relation entre le taux sérique de triglycérides et la mortalité: étude Isehara[10]. Sur 11 ans (1994-2004), 8 340 hommes (âgés de  $64 \pm 10$  ans) et 13 591 femmes (âgés de 61 à 12 ans) ont été suivis à Isehara, au Japon. Les décès au cours de la première année de suivi ont été exclus. Le suivi moyen était de 7,1 ans. La largeur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de participants dans ce groupe. Voir la fig. 1-2 du chapitre 1 concernant la relation entre le cholestérol à lipoprotéines de basse densité et la mortalité par maladie coronarienne dans l'échantillon de la ville d'Isehara.

ci-dessus étaient semblables dans les deux groupes d'âge (aucune donnée numérique n'a été fournie dans le rapport[9]). Si l'on considère les deux rapports de l'étude Suita ensemble (fig. 10-2[6] et fig. 10-3[9]), nous tenons à souligner que l'étude Suita dans son ensemble n'a pas prouvé l'existence d'une relation entre l'hypertriglycéridémie et l'infarctus cérébral ou l'AVC total.

Dans l'ensemble, les résultats présentés dans cette section ne constituent pas des données valides à l'appui des effets délétères de l'hypertriglycéridémie sur les maladies cardiovasculaires. JASG2012 présente une figure similaire à notre figure 10-1, mais ne présente pas d'autres chiffres sur la relation entre les taux sériques de triglycérides et les maladies cardiovasculaires. JASG2012 cite l'étude de Suita avec son association très faible entre les taux sériques de triglycérides et les maladies cardiovasculaires (comme le montrent les figures 10-2 et 10-3) simplement comme « preuves », sans en illustrer les résultats ni les expliquer pleinement. La Fig. 10-4 montre la relation entre les taux de triglycérides et la mortalité toutes causes confondues, telle

**Tableau 10-B.** Associations entre les maladies cardiovasculaires et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) au Japon rapportées par les six études citées dans les directives JAS de 2012

| Authors publication, year [reference] | Participants                                                      | Follow-up period (years) | No. of cases                                                 | Adjustment for: Activity Ethanol | Results                                                                                                       | Stroke and HDL cholesterol                                                              |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Kitamura A, et al. 1994 [13]          | 6,408 workers (men) in Osaka aged 40–59                           | 7.7                      | CHD = 46<br>AMI = 21<br>Stroke = 33                          | (–) (+)                          | HR for CHD and definitive AMI was 3–4 times higher in the lowest HDL cholesterol quartile than in the highest | No association                                                                          |
| Sato H, et al. 2006 [14]              | 2,764 workers (men) aged 35–44 in Hokkaido (see also [5])         | 10                       | AMI = 25<br>Angina pectoris = 10                             | (–) (+)                          | HR for CHD at HDL cholesterol levels $\leq 39$ mg/dl (1.01 mmol/l) was 21.71 ( $p < 0.05$ )*                  | Not reported                                                                            |
| Okamura T, et al. 2006 [15]           | ND90, see the text (Chapter 9, Section 3). 9.6                    |                          | All-cause deaths = 636<br>CHD deaths = 25                    | (–) (+)                          | HR for all-cause mortality was inversely associated with HDL cholesterol, but not HR for CHD death            | Participants with low levels of HDL cholesterol had an increased HR for ischemic stroke |
| Maruyama K, et al. 2009 [16]          | Male workers aged 35–65 in 76 companies                           | Case control study       | MI = 241,<br>Controls = 482                                  | (–) (+)                          | Odds ratio for AMI per 1 SD increment of HDL cholesterol was 0.53 (0.38–0.75)                                 | Not reported                                                                            |
| Noda H, et al. 2009 [4]               | See table 10-A                                                    | 11                       | IHD = 82 men, 401 women                                      | (–) (+)                          | Men, but not women, with low HDL cholesterol had an increased HR for ischemic heart disease                   | Participants with low levels of HDL cholesterol had an increased HR for ischemic stroke |
| Yokokawa H, et al. 2011 [17]          | 24,566 participants aged $\geq 18$ without cardiovascular disease | 2.7                      | AMI = 35 men, 5 women<br>Ischemic stroke = 114 men, 68 women | (–) (–)                          | HR for AMI in men was 0.20 ( $p = 0.03$ ) in the third HDL cholesterol quartile compared with the first       | No association (ischemic stroke)                                                        |

CHD = Coronary heart disease; AMI = acute myocardial infarction.

Multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) or odds ratios are employed here. None of the studies were adjusted for daily activity. Some studies did not even adjust for ethanol intake. \* Values calculated against the reference group (HDL cholesterol  $\geq 60$  mg/dl, 1.55 mmol/l) where there was only 1 case of coronary artery disease.

qu'elle ressort de l'étude Isehara[10] (voir le chapitre 1 pour une description détaillée de cette étude). Il est à noter que les décès par pneumonie (maladie respiratoire moins cancer) chez les femmes et les décès par maladie cérébrovasculaire chez les deux sexes sont presque inexistants dans les groupes de triglycérides les plus élevés. Ces résultats concordent avec l'idée que des taux sériques élevés de lipides sont bénéfiques pour survivre aux infections et aux accidents vasculaires cérébraux, mais JASG2012 ne cite pas l'étude.

Enfin, d'après les données présentées dans les sections 1 et 2, nous concluons qu'il n'existe actuellement aucune preuve solide pour recommander de réduire les taux de triglycérides en dessous de 150 mg/dl (1,7 mmol/l) chez la population japonaise. Nous exhortons la JAS à reconsidérer ses recommandations dans la JASG2012.

### 10.3 Que signifient les faibles taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité ?

Les faibles taux de cholestérol HDL sont également une cible pour le traitement de la dyslipidémie dans JASG2012. Les lignes directrices citent huit études épidémiolo-

giques japonaises[4, 11-17] qui mettent l'accent sur une relation inverse entre les taux de cholestérol HDL et les maladies coronariennes. (Nous omettons de mentionner deux rapports sur les « *cohortes* »[11, 12] dans la suite de la discussion, car les participants des deux groupes prenaient tous de la Simvastatine). Dans le paragraphe suivant, nous discutons des nombreux problèmes que posent ces six études épidémiologiques restantes. Ils sont résumés dans le tableau 10-B. Bref, aucune des six études n'était assez robuste pour indiquer une association significative entre les taux de cholestérol HDL sériques et l'incidence ou la mortalité des maladies coronariennes.

On sait que le taux de cholestérol HDL augmente avec un mode de vie sain, surtout avec l'exercice régulier[18]. L'un des liens explicatifs les plus importants entre les taux élevés de cholestérol HDL et la prévention des maladies coronariennes est probablement la quantité d'exercice quotidien, mais aucune des données énumérées dans le tableau 10-B n'a été ajustée pour l'exercice quotidien. La consommation d'éthanol est également considérée comme un autre lien explicatif, bien qu'une consommation modérée puisse être un marqueur substitut du plaisir de vivre. Deux des études énumérées au tableau 10-B ne tenaient même pas compte de la consommation d'éthanol[14, 17]. Sur les quatre études restantes, premièrement, le rapport d'Okamura et al. Dans l'étude NIPPON DATA90 et ND90 a étonnamment montré une association non significative entre les taux de cholestérol HDL et la mortalité coronarienne (voir aussi annexe 4 ci-dessous)[15]. Deuxièmement, une étude n'était qu'une étude cas-témoins[16], et les études cas-témoins ne devraient pas être utilisées comme lignes directrices parce qu'elles sont beaucoup moins fiables que les études prospectives. La troisième étude n'incluait pas du tout les femmes[13]. Et la dernière étude, qui portait sur des femmes, n'a révélé aucune association significative entre le taux de cholestérol HDL et la mortalité par coronaropathie chez les femmes[4]. Bien que les deux dernières études aient fait état d'une association significative entre les taux de cholestérol HDL cholestérol et les coronaropathies accidentelles chez les hommes[4, 13], nous soutenons que ces résultats ne sont pas fiables, car les calculs statistiques ne tiennent pas compte de l'exercice.

Fait intéressant, il est prouvé que le cholestérol HDL est simplement un marqueur substitut du mode de vie. L'administration d'inhibiteurs de la protéine de transfert d'esters cholestériques (CETP), qui servent à augmenter le cholestérol HDL au-delà de 100 %, n'a montré aucun effet bénéfique : les premiers résultats de l'étude ILLUMINATE avec Torcetrapib, le premier inhibiteur du CETP, ont en fait montré une augmentation de la mortalité toutes causes confondues[19]. Un autre inhibiteur du CETP,

le Dalcétrapib, n'a montré aucun avantage chez les patients qui avaient récemment souffert d'un syndrome coronarien aigu[20].

Ainsi, en réponse à notre question de savoir ce que signifie un faible taux de cholestérol HDL, nous recommandons que les sujets ayant un faible taux de cholestérol HDL se concentrent sur quelque chose d'autre que les HDL. Étant donné le manque d'efficacité des inhibiteurs du CETP dans la prévention des maladies coronariennes, les taux de cholestérol HDL peuvent être un marqueur substitut d'un mode de vie sain et ne devraient donc être manipulés que par la gestion du mode de vie. Au lieu de cela, l'exercice devrait être la première stratégie de gestion recommandée.

**Appendice 4** : Rapport sur le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité et toutes causes confondues dans le rapport d'Okamura et al (ND90)

Le rapport d'Okamura et al sur l'étude ND90[15] est décrit dans JASG2012 au chapitre 3, section 3[1], où quatre brefs résumés sont donnés, dont l'un se lit comme suit : « *l'incidence des cas d'augmentation des maladies coronariennes avec diminution du cholestérol HDL* ». Dans le texte de cette section, l'étude ND90 est expliquée comme suit : « *Au cours des 9,6 années de suivi, le cholestérol HDL a été significativement inversement corrélé à la mortalité toutes causes confondues, mais aussi à la mortalité par accident vasculaire cérébral* ». Cette description est étrange parce que le thème de la section est la coronaropathie, et non pas la mortalité due à toutes les causes ou à l'AVC. Il s'agit de la seule description de la mortalité toutes causes confondues dans JASG2012, à notre connaissance. Cette description de l'association entre le cholestérol HDL et la mortalité toutes causes confondues nous semble indiquer que les membres de JASG2012 n'ont pu trouver aucune association positive entre les taux de cholestérol total ou de LDL cholestérol et la mortalité toutes causes confondues. Comme nous l'avons mentionné au chapitre 1 au tout début de ce numéro supplémentaire, c'est le contraire qui est vrai.

## Références

1. Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).
2. Kukita H, Hiwada K: The meanings of hypertriglyceridemia in epidemiology of coronary arteriosclerosis (translated by the present authors). *Thromb Res* 1993;14:551–558 (in Japanese).
3. Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153: 490–499.
4. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S: The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009;32:289–298.
5. Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H: Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J* 2006;70:227–231.
6. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashi-yama A, Ono Y, Nishimura K, et al: A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis* 2011;217: 201–206.
7. He K, Liu K, Davignon ML, Mayer-Davis E, Jenny NS, Jiang R, et al: Intakes of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1111– 1118.
8. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al: Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439–446.
9. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashi-yama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al: Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010;209:290–294.

10. Ogushi Y, Kurita Y: Resident cohort study to analyze relations between health check-up re-sults and cause-specific mortality. *Mumps (M Technology Association Japan)* 2008;24:9–19 (in Japanese).
11. Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: Large scale co-hort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary preven-tion cohort study of the Japan Lipid Interven-tion Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66:1096–1100.
12. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: Large scale co-hort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–1095.
13. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533–2539.
14. Satoh H, Nishino T, Tomita K, Saijo Y, Kishi R, Tsutsui H: Risk factors and the incidence of coronary artery disease in young middle-aged Japanese men: results from a 10-year cohort study. *Intern Med* 2006;45:235–239.
15. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: The inverse relationship between serum high-density li-poprotein cholesterol level and all-cause mor-tality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006;184:143–150.
16. Maruyama K, Hirobe K, Noda H, Iso H, Dohi S, Terai T, et al: Associations between blood lipid profiles and risk of myocardial infarction among Japanese male workers: 3M Study. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:714–721.
17. Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, et al: Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial in-farction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:89–98.
18. Blazek A, Rutsky J, Osei K, Maiseyeu A, Raja-gopalan S: Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: impact on form and function. *Am Heart J* 2013;166:392–400.

19. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
  20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al: Effects of dalce-trapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.
-

## **11 Japan Atherosclerosis Society Guide de traitement de la dyslipidémie (2013)**

**Résumé :** En 2013, la JAS a publié sa dernière édition du Guide de traitement de la dyslipidémie en tant que publication sœur des Lignes directrices 2012 de la JAS (JASG2012). Dans ce guide de traitement, JAS publie pour la première fois des déclarations de conflits d'intérêts (COI) à l'intention des rédacteurs en chef, une initiative qui sera la bienvenue. Cependant, il reste encore du travail à faire pour car il n'est pas tout à fait clair qui a reçu quoi et de qui. Dans un autre ordre d'idées, l'espace alloué à aux effets secondaires des statines sont très limités dans les lignes directrices de 2013. Ils ne recommandent pas non plus l'arrêt immédiat des statines lorsque les taux de créatine kinase (CK) augmentent de 2 à 5 fois plus vite que la limite supérieure de la normale. Nous soulevons ces questions pour encourager Le PAC révisera la norme JASG2012 et le traitement de 2013. et les mettre à jour pour indiquer que le traitement par statines pour la dyslipidémie devrait être examiné avec plus d'attention dans les cas suivants la population japonaise, en particulier chez les personnes musclées et/ou des taux de CK supérieurs à la normale.

### **11.1 Déclarations sur les conflits d'intérêts récemment présentées**

La JAS a publié la dernière version de son Guide de traitement de la dyslipidémie pour la prévention des maladies athéroscléreuses en 2013[1]. Le guide a été spécifiquement édité pour se concentrer sur le traitement de la dyslipidémie et il sert en quelque sorte de publication sœur de JASG2012, dont nous avons discuté tout au long de ce numéro supplémentaire. Un ajout bienvenu à cette dernière édition du guide de traitement est que le Comité du PAC a donné des renseignements sur les conflits d'intérêts des rédacteurs en chef. Cependant, nous estimons que le comité n'est pas allé assez loin pour assurer une transparence totale.

Le guide de traitement de 2013 donne les énoncés des conflits d'intérêts à la toute première page après la page couverture, en décrivant brièvement les règles de divulgation des conflits d'intérêts, qui sont les suivantes la « Politique relative aux conflits d'intérêts dans la recherche clinique » ([http://www.naika.or.jp/coi/shishin\\_english.html](http://www.naika.or.jp/coi/shishin_english.html)) de la Société japonaise de médecine interne et de neuf autres sociétés connexes. L'information sur les conflits d'intérêts n'est présentée que pour une seule année civile à compter du 1er janvier 2011, un délai plutôt inhabituel. La section énumère ensuite 28 sociétés de produits de santé (principalement des sociétés pharmaceu-



tiques) et un éditeur comme moyen de divulguer les conflits d'intérêts des éditeurs. Cette liste n'est cependant liée à aucun des noms des éditeurs, de sorte que les COI exacts ne sont pas clairs. Cela dit, nous nous félicitons du nouvel ajout de la commission, bien que l'information soit encore assez limitée et peu claire, et nous espérons que la JAS va décrire ces conflits d'intérêts de façon plus complète et plus transparente à la réunion de l le plus tôt possible.

## **11.2 Effets secondaires des médicaments hypolipidémiants, comme les statines**

Le guide de traitement 2013 indique les effets secondaires des statines dans le tableau 9-5 à la page 51[1]. La liste est suffisamment courte pour être décrite ici : *rhabdomyolyse, symptômes de type myopathie tels que myalgie, lassitude, dysfonction hépatique, troubles cognitifs, augmentation de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, pneumonie interstitielle, etc.* Le tableau suivant du guide, le tableau 9-6 à la page 52, énumère chaque statine disponible au Japon et son catabolisme (c.-à-d. les enzymes, CYP3A4 et CYP2C9, et les voies d'excrétion impliquées). Il dresse également la liste des médicaments concurrentiels par rapport aux deux CYP.

Sur différentes pages du guide (pp.54-55), la rhabdomyolyse est examinée séparément. La rhabdomyolyse y est définie comme un symptôme musculaire avec une augmentation de plus de 10 fois supérieure à la limite supérieure des taux de CK normaux, des taux de créatinine sérique en augmentation, et généralement une urine brun foncé avec myoglobuline. Cependant, le guide met l'accent sur le fait que la rhabdomyolyse est un effet secondaire très rare, indiquant son incidence nulle dans la série d'études J-LIT - bien que les études ne soient pas réellement citées dans le guide (voir le chapitre 7, section 2 de ce supplément est - comme nous l'expliquons dans notre critique des études J-LIT - qu'il néglige essentiellement de mentionner les symptômes liés aux muscles avec une augmentation de 2 à 9 fois la limite supérieure des valeurs CK normales. Les deux dernières phrases du dernier paragraphe de la section intitulée « *Qu'est-ce que la rhabdomyolyse* » se présente comme suit :

*En fait, il y a des cas asymptomatiques où les taux de CK augmentent jusqu'à environ 3 à 10 fois au-dessus de la limite supérieure ; lorsque la CK augmente jusqu'à  $\geq 10$  fois la limite supérieure, il faut d'abord considérer[la possibilité de] cet effet secondaire[rhabdomyolyse] et arrêter les médicaments ; ensuite les valeurs de CK devraient être suivies. L'exercice musculaire peut entraîner une augmentation marquée de la CK ; ainsi, dans le cas d'une augmentation de 2 à 5 fois de la CK par rapport à*

*la limite supérieure de la normale, il est possible que[le symptôme] ne soit pas nécessairement dû à la rhabdomyolyse, et un suivi attentif est nécessaire » (non souligné dans l'original).*

Nous craignons ici que ces deux dernières phrases n'encouragent pas clairement les médecins à interrompre le traitement aux statines lorsque les patients présentent des signes d'effets secondaires musculo-squelettiques liés aux statines. Comment peut-on prendre en charge les patients en toute sécurité avec des valeurs de CK près de 10 fois (ou même 5 fois) supérieures à la limite supérieure de la normale après l'administration de statines ? Nous préférierions plutôt voir un énoncé clair à l'effet que si les symptômes musculaires et/ou les augmentations de la créatine kinase sont supérieurs aux limites normales, les médicaments devraient être arrêtés parce qu'une telle situation est anormale. Nous croyons que la recommandation dans tout guide de traitement devrait être aussi simple que cela.

## **Références**

1. Teramoto T, et al: (Japan Atherosclerosis Society ed). Treatment Guide for Dyslipidemia to Prevent Atherosclerotic Diseases, 2013. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2013 (in Japanese).

## 12 Conclusion

Dans ce numéro supplémentaire, en utilisant des données provenant en grande partie du Japon où l'espérance de vie moyenne est la plus longue au monde depuis des décennies, nous avons essayé de montrer que le cholestérol n'est pas un ennemi mais un ami. Des études de cohortes ont très souvent montré que la population japonaise générale présentant des taux élevés de cholestérol total ou des taux élevés de cholestérol (LDL) et de lipoprotéines de basse densité (LDL) ont une faible mortalité toutes causes confondues. Ce phénomène ne peut s'expliquer par ce qu'on appelle la causalité inverse (c.-à-d. lorsque des sujets atteints d'une maladie grave subclinique et dont le taux de cholestérol est faible meurent plus tôt dans une étude à cause de cette maladie, de sorte que le taux de cholestérol n'a rien à voir avec leur durée de vie). Et comment le savons-nous ? Parce que le fait d'omettre les décès survenus au cours des deux premières années des études ne modifie pas de façon marquée les résultats initiaux.

Qu'en est-il de la maladie la plus pertinente en ce qui concerne le cholestérol, les maladies coronariennes (MC) ? Certaines études épidémiologiques ont trouvé un lien entre un taux de cholestérol élevé et la mortalité par coronaropathie chez les hommes japonais. Chez les Japonaises, cependant, cette association n'a été observée que dans une seule étude, l'étude NIPPON DATA80 avec un suivi de 17,3 ans. En fait, d'autres études ont montré que la mortalité par coronaropathie chez les Japonaises n'est pas du tout liée au taux de cholestérol ou qu'il existe même une association inverse avec le taux de cholestérol. Un examen plus approfondi des études révèle que l'association positive entre les taux de cholestérol et la mortalité par coronaropathie chez les hommes s'explique en grande partie par la présence de participants atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF) ; en fait, le taux de participation des participants de HF à l'étude NIPPON DATA80 était environ deux fois plus élevé que dans la population japonaise en général. De plus, les taux élevés d'incidence et de mortalité des coronaropathies observés chez les personnes atteintes de coronaropathie familiale ne s'expliquent pas vraiment par leur taux de cholestérol ; ces taux sont essentiellement les mêmes entre les personnes atteintes de coronaropathie hétérogène et celles qui ne l'ont pas développée.

Les taux de cholestérol sont également associés dans une certaine mesure à la cancérogénicité, à l'infection et aux maladies du foie : les sujets présentant des taux éle-

vés de cholestérol ont des taux plus faibles d'incidence et de mortalité de ces maladies. En ce qui concerne les maladies du foie en particulier, si les taux de cholestérol sont suffisamment élevés, il n'y a pas de maladie hépatique grave. Cette association ne peut pas non plus être expliquée par une causalité inverse.

Malgré les nombreux résultats positifs sur le cholestérol que nous avons examiné et mis à jour dans ce recours supplémentaire, nous avons montré que les preuves sur lesquelles la Japan Athero-sclerosis Society (JAS) s'est fondée pour créer des lignes directrices sont, malheureusement, très faibles. L'un des problèmes les plus graves de la dernière version des lignes directrices du PAC (JASG2012) est qu'elle utilise une partie du tableau de risque de mortalité par coronaropathie de NIPPON DATA80 - la partie pour les hommes qui concerne la mortalité absolue sur 10 ans des coronaropathies qui varie de <0,5 % à 5-10 % (une différence > 10 fois). La mortalité est calculée en fonction de quatre facteurs : fumeur ou non-fumeur, trois groupes d'âge, cinq niveaux de tension artérielle et six niveaux de cholestérol. Par conséquent, il y a 180 cases de risque. Cependant, le nombre total de décès par coronaropathie contenus dans ces 180 boîtes est estimé à seulement 35 hommes, un nombre trop faible pour calculer et remplir scientifiquement 180 cases de risque (voir Fig 5-5 au chapitre 5). Parmi les autres questions importantes que nous avons soulevées, mentionnons une description trop brève des effets secondaires des statines dans JASG2012 et dans le Guide de traitement de la dyslipidémie de la Japan Atherosclerosis Society, publié plus récemment (2013), l'échec à reconnaître les triglycérides comme facteur de risque de maladie cérébrovasculaire et la recommandation constante d'utiliser des statines pour contrôler le taux de cholestérol. En nous fondant sur les données que nous avons présentées dans ce numéro, nous croyons qu'il est temps de changer de paradigme dans notre façon de voir et de traiter le cholestérol.

Et on dirait que ça commence à arriver. En 2013, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association (ACC/AHA) ont publié une nouvelle ligne directrice sur le cholestérol[1]. Même si l'on ne tient pas compte du fait que la nouvelle directive augmentera à terme le nombre d'utilisateurs de statines de l'ordre de millions si les gens sont traités préventivement pour une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse exactement selon le calculateur de risque de la directive, qui surestime le risque de 50 %[2]-et nous ne devrions pas en fait ne pas en faire abstraction-, la directive indique que « *le Groupe d'experts n'a pas été en mesure de trouver des preuves d'ECR à l'appui d'une pharmacothérapie visant à abaisser le taux de cholestérol pour atteindre les taux cibles de LDL-C ou non-HDL-C, comme le recommande la troisième*

*session de la Commission sur le traitement pour adultes*[3] » (p.12). Cette déclaration de l'ACC/AHA détruit en soi le pilier du JASG2012 qui consiste à atteindre les taux cibles de cholestérol LDL (voir Fig 5-5 au chapitre 5).

Notre vœu le plus cher est que, grâce à ce numéro complémentaire, les gens puissent constater que l'hypothèse du cholestérol repose sur des données très faibles - et parfois très déformées. En effet, de nombreuses études au Japon montrent que le cholestérol joue un rôle très positif sur la santé. Nous espérons que la JAS, et les autorités gouvernementales qui s'en remettent aux recommandations de la JAS, s'engagent à reconnaître le cholestérol comme un ami et non comme un ennemi. Dans l'intervalle, nous continuerons de faire pression pour faire accepter l'hypothèse anti-cholestérol, afin de renverser ce que nous considérons comme la plus grande erreur commise par la science médicale au siècle dernier.

### **Remerciements**

En publiant ce numéro supplémentaire, nous sommes très reconnaissants à S. Karger AG (Bâle) et à la Division éditoriale Asie de Karger (Tokyo). Nous sommes également très reconnaissants à notre rédactrice anglaise, Caryn Jones, de ThinkSCIENCE (Tokyo).

Nous aimerions également reconnaître que, lors de la préparation de ce numéro, nous avons utilisé des idées très précieuses figurant dans les livres suivants :

- Cholestérol Mensonges et Propagande' de Michel de Lorgeril, Thierry Souccar Editions, 2008, Vergèze, France (version japonaise de Shinohara-shuppan-shinsha, Tokyo, Japon, traduit par TH).
- Fat and Cholesterol are Good for You " par Uffe Ravnskov, 2009, GB Publishing, Suède.

### **Conflit d'intérêts**

TH est membre du Conseil scientifique d'Aker BioMarine Antarctique et a reçu des frais de voyage. HO, YO et RH n'ont rien à déclarer.

Notre politique : Indiquer si 5 000 dollars US ou plus ont été reçus au cours de la période de quatre ans allant de janvier 2011 à la date de publication de toute organisation susceptible d'influer sur le contenu du présent numéro supplémentaire.

## References

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* published online November 12, 2013.
2. Cook NR, Ridker PM. Further insight into the cardiovascular risk calculator: The roles of statins, revascularizations, and underascertainment in the Women's Health Study. *JAMA Intern Med* 2014, Oct 6.[Epub ahead of print].
3. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication No. 02-5215. Bethesda, MD: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2002.