

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS «INTERHEART» : La preuve par 9 Neuf facteurs de risque prédisent neuf infarctus du myocarde sur dix

A.J. SCHEEN (1), H. KULBERTUS (2)

RÉSUMÉ : L'étude INTERHEART est une étude standardisée «cas-témoin» analysant les facteurs de risque d'infarctus aigu du myocarde, réalisée dans 52 pays des 5 continents. Au total, les caractéristiques de 15.152 cas et de 14.820 témoins ont été analysées. Il apparaît que, globalement, 9 facteurs permettent de prédire 90 % des infarctus aigus du myocarde chez les hommes et 94 % chez les femmes. Ces 9 facteurs sont 6 facteurs de risque (dyslipidémie caractérisée par un rapport apoB/apoA1 accru, tabagisme, hypertension artérielle, diabète sucré, obésité abdominale, stress psychosocial) et 3 facteurs protecteurs (consommation journalière de fruits et légumes, consommation régulière d'alcool, pratique régulière d'exercice physique). Les associations ont été retrouvées dans toutes les régions du monde, dans toutes les classes d'âge et dans les deux sexes. Ces résultats suggèrent que des mesures interventionnelles ayant pour cible ces 9 facteurs sont susceptibles de prévenir l'immense majorité des infarctus aigus du myocarde survenant de façon prématurée et que ces stratégies de prévention peuvent être appliquées de façon universelle.

**INTERHEART : NINE RISK FACTORS PREDICT
NINE OUT OF TEN MYOCARDIAL INFARCTIONS**

SUMMARY : INTERHEART is a standardised case-control study of acute myocardial infarction in 52 countries representing every inhabited continent. 15152 cases and 14820 controls were enrolled. Collectively, 9 factors accounted for 90 % of myocardial infarctions in men and 94 % in women. These factors were 6 risk factors (dyslipidaemia characterized by high apoB/apoA1 ratio, smoking, hypertension, diabetes mellitus, abdominal obesity and stressful psychosocial factors) and 3 protective factors (daily consumption of fruits and vegetables, regular alcohol consumption, and regular physical activity). These findings suggest that interventions targeting these 9 factors have the potential to prevent most premature cases of myocardial infarction and that these strategies should be implemented worldwide.

KEYWORDS : *Acute myocardial infarction - Coronary heart disease - Evidence-based medicine - Prevention - Psychosocial stress*

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires sont considérées comme la première cause de décès et d'invalidité à l'échelle mondiale. De nombreuses études épidémiologiques, pour la plupart réalisées en Europe et en Amérique du Nord, ont permis de mettre en évidence une série de facteurs de risque cardio-vasculaire, en général, et coronarien, en particulier. L'identification de quelques facteurs de risque majeur (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète sucré), comme dans la célèbre étude américaine de Framingham (1), permet de prédire au moins 50 % des accidents coronariens (2,3). Ces facteurs de risque ont un effet additif, voire synergique, de telle sorte qu'un individu qui cumule plusieurs ou l'ensemble de ces facteurs de risque voit son pronostic très hypothéqué (1). Des essais cliniques d'intervention, de plus en plus nombreux, ont permis de démontrer que la correction d'un seul facteur de risque conduit à réduire très significativement l'incidence de complications coronariennes, avec une réduction des événements de l'ordre de 20 à 40%. Ces études ont surtout concerné le traitement de l'hypertension artérielle avec divers antihypertenseurs (4) et le traitement de l'hypercholestérolémie avec les statines (5). Une modé-

lisation des résultats d'une approche interventionnelle «multirisques» suggère que pareille stratégie permettrait de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire et coronarienne de quelque 80 % (6). Ces observations épidémiologiques et ces essais d'intervention ont abouti à la publication de recommandations pour la prévention des maladies coronariennes et cardio-vasculaires qui doivent être régulièrement actualisées (7,8).

Nous rapportons et discutons les résultats d'une grande étude «cas-témoin» publiée dans le *Lancet* du 11 septembre 2004, l'étude INTERHEART, particulièrement impressionnante par le nombre d'événements coronariens analysés de façon systématique en fonction des facteurs de risque à une échelle mondiale (9).

ETUDE INTERHEART

INTERHEART est une vaste étude internationale standardisée, faisant appel à la méthodologie «cas-témoin» et visant à déterminer l'importance des facteurs de risque de maladie coronarienne à l'échelle mondiale (10). Les participants à l'étude ont été recrutés dans 262 centres de 52 pays d'Asie, d'Europe, du Moyen-Orient, d'Afrique, d'Australie, d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud. Les cas de premier infarctus aigu du myocarde ont été recherchés systématiquement parmi les patients admis en unité coronarienne, quel que soit l'âge. Le diagnostic d'infarctus a été confirmé par un électrocardiogramme suggestif en plus d'une clinique caractéristique. Un sujet apparié pour le

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

(2) Professeur émérite, Université de Liège.

sexe et l'âge a été recruté par cas selon des critères stricts de façon à servir de témoin.

Au total, les caractéristiques de 15.152 cas et de 14.820 témoins ont été analysées. Le risque de développer un infarctus aigu du myocarde apparaît corrélé de façon directe avec 6 facteurs : une dyslipidémie définie au mieux par un rapport apoB/apoA1 accru, un tabagisme, une hypertension artérielle, un diabète sucré, une obésité abdominale (définie par le rapport taille/hanches) et un stress chronique évalué par divers facteurs psychosociaux. Par contre, ce même risque est corrélé de façon inverse avec 3 facteurs protecteurs qui sont une alimentation riche en fruits et légumes (apport journalier), une consommation régulière d'alcool (au moins 3 fois par semaine) et une pratique régulière d'exercice physique (au moins 4 heures par semaine). Les risques relatifs de ces différents facteurs sont repris sous forme d'odds ratio dans le tableau I. Les associations ont été retrouvées dans toutes les régions du monde, dans toutes les classes d'âge et dans les deux sexes. Il apparaît que, globalement, ces 9 facteurs permettent de prédire 90 % des infarctus aigus du myocarde chez les hommes et 94 % chez les femmes.

L'analyse des facteurs psychosociaux a fait l'objet d'une analyse particulièrement poussée (11). Le stress psychosocial a été estimé par 4 questions simples concernant le stress au travail, le stress à la maison, les difficultés financières et l'existence d'événements pénibles majeurs dans l'année précédant l'accident coronarien (ou l'évaluation pour les sujets témoins). Après ajustement pour les principaux autres facteurs de risque, la prévalence des 4 indices de stress est très significativement accrue ($p < 0,0001$) parmi les cas d'infarctus en comparaison avec les témoins : odds ratio de 2,14 (IC 99 % : 1,73-2,64) pour le

stress permanent au travail, de 2,12 (IC 99 % : 1,68-2,65) pour le stress permanent à domicile, de 1,33 (IC 99 % : 1,19-1,48) pour les soucis financiers et de 1,48 (IC 99 % : 1,33-1,64) pour les événements douloureux durant la dernière année. Les stress intermittents donnent des odds ratio moins élevés, mais restant néanmoins significatifs. La dépression a été évaluée avec des questions complémentaires et apparaît également être un facteur de risque avec un odds ratio de 1,55 (IC 99 % : 1,42-1,69). Par contre, un haut niveau de contrôle du stress ressort comme un facteur favorable, avec un odds ratio de 0,75 (IC 99 % : 0,65-0,86). Comme pour les autres facteurs de risque classiques, ces différences sont consistantes entre les régions, les groupes ethniques et les deux sexes.

DISCUSSION

L'étude INTERHEART confirme, à une grande échelle, les résultats d'études épidémiologiques antérieures, dont la fameuse étude Framingham (1). Par son universalité, elle a le mérite de démontrer que les facteurs traditionnels de risque coronarien se retrouvent dans les pays des cinq continents. La plupart de ces facteurs sont pris en compte dans les différentes recommandations pour prévenir les maladies cardio-vasculaires, en particulier coronariennes, que ce soit les recommandations américaines (7) ou les recommandations européennes (8). Il n'existe cependant pas de véritable consensus entre les différentes recommandations (12) et les résultats de INTERHEART pourraient contribuer à tenter de trouver un dénominateur commun à travers le monde (13).

L'étude INTERHEART insiste sur l'importance des mesures hygiéno-diététiques pour pré-

TABLEAU I : RISQUE D'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ASSOCIÉ À DIVERS FACTEURS DE RISQUE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE.

Facteur de risque	Odds ratio (a)	IC 99 % (b)	p <	% Risque attribuable (c)
Tabac	2,87	2,58-3,19	0,0001	35,7
ApoB/apo A1 élevé	3,25	2,81-3,76	0,0001	49,2
Hypertension artérielle	1,91	1,74-2,10	0,0001	17,9
Diabète sucré	2,37	2,07-2,71	0,0001	9,9
Obésité abdominale	1,62	1,45-1,80	0,0001	20,1
Facteurs psychologiques	2,67	2,21-3,22	0,0001	32,5
Fruits/légumes	0,70	0,62-0,79	0,0001	13,7
Alcool modéré	0,91	0,82-1,02	= 0,03	6,7
Exercice régulier	0,86	0,76-0,97	0,0001	12,2

(a) Les odds ratios sont calculés après ajustement pour tous les autres facteurs de risque coronarien et les valeurs prises en compte dans le tableau correspondent aux valeurs comparant les sous-groupes extrêmes (quintiles pour le rapport apoB/apoA1 et tertiles pour l'obésité abdominale).

(b) IC 99 % : intervalle de confiance calculé à 99 % (et non à 95 % comme habituellement) en raison de l'importance de la population et du nombre d'événements étudiés, garantissant une forte puissance statistique.

(c) Le pourcentage du risque attribuable correspond à la proportion de tous les cas attribuables au facteur de risque considéré si la causalité est prouvée : il dépend à la fois de l'importance de l'odds ratio et de la prévalence du facteur de risque dans la population étudiée.

venir la survenue d'un infarctus aigu du myocarde. Le tabagisme est un facteur de risque bien connu depuis l'étude classique de Framingham (1). L'analyse des données de INTERHEART démontre une relation très positive entre le risque relatif de présenter un infarctus aigu du myocarde et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement. La corrélation est linéaire entre 0 et 25 cigarettes par jour, puis a tendance à plafonner entre plus de 25 et plus de 40 cigarettes par jour (9). La pratique régulière d'une activité physique (au moins 4 heures par semaine dans INTERHEART) a un effet protecteur, sans doute par un effet positif sur plusieurs facteurs de risque dont l'excès pondéral, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et la tolérance au glucose (14). Une consommation journalière de fruits et légumes, comme elle existe dans l'alimentation de type méditerranéen, réduit le risque de coronaropathie, vraisemblablement en augmentant l'apport d'anti-oxydants naturels (15). Enfin, une consommation d'alcool, de façon modérée mais régulière, se confirme être un facteur protecteur cardio-vasculaire. Dans INTERHEART, la consommation régulière est définie comme étant d'au moins 3 fois par semaine, mais l'importance de celle-ci n'est pas définie de façon précise. Ainsi que nous l'avons discuté récemment dans la revue, la relation entre risque cardio-vasculaire et consommation d'alcool est une relation en U, avec un risque minimal pour une consommation de 2 à 3 verres par jour (16).

Le paramètre le plus discriminant pour caractériser la dyslipidémie dans INTERHEART est le rapport apoB/apoA1. Il existe une relation linéaire remarquable entre le niveau de ce rapport et le risque d'infarctus aigu du myocarde (9). Rappelons que, de façon schématique, la concentration d'apoprotéines apoB reflète la concentration de cholestérol LDL (athérogène) tandis que le taux d'apoA1 est un reflet du taux de cholestérol HDL (protecteur). Ce rapport n'est pris actuellement en compte dans aucune des recommandations internationales, que ce soit les «guidelines» du «National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III» américaines (7), même dans leur version la plus récente (17), ou les recommandations de la Task Force européenne pour la prévention des maladies cardio-vasculaires (8). Au vu des résultats de la «Québec Cardiovascular Study», l'équipe de JP Després avait déjà insisté sur l'importance de l'apoB comme facteur prédictif puissant de complications coronariennes (18). Plus le taux d'apoB est élevé pour un taux de cholestérol total donné, plus la proportion de particules LDL petites et denses, particulièrement athérogènes, est importante. Par ailleurs, la même équipe québécoise avait

insisté sur l'importance de l'hypertriglycéridémie dont on sait qu'elle est le plus souvent inversement proportionnelle au niveau de cholestérol HDL (et donc d'apoA1) (19). Le rapport apoB/apoA1 représente donc un excellent marqueur de la dyslipidémie associée au syndrome métabolique qui représente un facteur de risque coronarien de plus en plus fréquent et ce, dans tous les pays industrialisés du monde (20). Cette dyslipidémie associée au syndrome métabolique est directement liée à l'importance de la masse grasse abdominale reflétée dans INTERHEART par le rapport taille/hanches. Ainsi que nous l'avons discuté récemment, ce dernier rapport est de plus en plus remplacé par la circonférence de la taille, indice plus simple à mesurer, mieux corrélié à l'adiposité abdominale et, *in fine*, au risque cardio-vasculaire (20).

L'étude INTERHEART a particulièrement bien analysé l'influence des facteurs psychosociaux sur le risque d'infarctus aigu du myocarde dans une publication jumelée spécifique (11). La prévalence des 4 indices de stress (stress professionnel, domestique et financier, événements pénibles récents) est très significativement accrue parmi les cas d'infarctus en comparaison avec celle observée parmi les sujets témoins. L'analyse réalisée dans INTERHEART est unique en ce sens qu'elle a évalué simultanément plusieurs facteurs de stress, en incluant la perception du stress et des événements de la vie et en prenant en compte la notion de contrôle du stress. La proportion des cas d'infarctus attribuables varie de 8 à 16 % selon le critère de stress considéré et la présence de l'ensemble de ces facteurs fait augmenter cette proportion à 33 % (11). Pour un stress global sévère, l'importance relative de l'effet observé est moins marquée que celle revenant au tabagisme, mais du même ordre de grandeur que celle liée à l'hypertension artérielle ou à l'obésité abdominale. Le rôle du stress se retrouve dans les deux sexes, à tous les âges et dans les différentes régions du monde. Ces résultats suggèrent que le stress psychosocial joue un rôle plus important qu'escompté dans la survenue d'un infarctus aigu du myocarde.

Au vu des résultats de INTERHEART, il paraît essentiel de développer des stratégies visant à combattre l'ensemble des facteurs de risque identifiés si l'on veut réduire drastiquement l'incidence des infarctus du myocarde. Cette approche ne peut être réalisée que par une approche ciblant spécifiquement chacun des facteurs de risque à un niveau individuel ou par une approche de type «polypill» (6,21). Une construction statistique, fondée sur les résultats d'études de type «Evidence-Based Medicine», a rapporté qu'une approche de type «polypill» serait susceptible

d'éradiquer 80 % des infarctus du myocarde (6). Cette publication a suscité beaucoup de réactions, tantôt positives, tantôt négatives, et nous en avons fait un large écho dans la revue (21). En fait, la correction de l'ensemble des facteurs de risque dans une même population n'a jamais été réellement tentée. Néanmoins, chez le patient diabétique de type 2 considéré comme un modèle de risque élevé de maladies cardio-vasculaires et coronariennes, la correction de plusieurs facteurs de risque simultanément a permis de réduire de plus de 50 % l'incidence des complications cardio-vasculaires dans une étude contrôlée, menée cependant sur un effectif de patients relativement réduit (22,23). Ces résultats devraient être confirmés dans des études d'intervention plus vastes réalisées chez les sujets diabétiques, mais aussi dans la population générale.

CONCLUSION

La prise en compte globale de 9 facteurs de risque permet de prédire la quasi-totalité des nouveaux cas d'infarctus du myocarde et ce, quels que soient la région du monde, le sexe et la classe d'âge de la population étudiée. La robustesse de ces résultats renforce les conclusions tirées des études d'observation antérieures et doit faire initier un dépistage et une prise en charge systématique de ces différents facteurs, en tentant de corriger les 6 facteurs de risque et de favoriser les 3 facteurs protecteurs.

RÉFÉRENCES

- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM et al.— An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, 1991, **83**, 356-362.
- Magnus P, Beaglehole R.— The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics : time to end the "only-50 %" myth. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 2657-2660.
- Canto JG, Iskandrian AE.— Major risk factors for cardiovascular disease : debunking the "only 50 %" myth. *JAMA*, 2003, **290**, 947-949.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al.— Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ*, 2003, **326**, 1427-1431.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
- Wald NJ, Law MR.— A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ*, 2003, **326**, 1419-1423.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.— Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
- DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet*, 2004, **364**, 937-952.
- Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S, et al.— INTERHEART : a global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2001, **141**, 711-721.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet*, 2004, **364**, 953-962.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
- Ezzati M.— How can cross-country research on health risks strengthen interventions ? Lessons from INTERHEART. *Lancet*, 2004, **364**, 912-914.
- Scheen AJ, Paquot N.— Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 239-243.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al.— Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction : final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 1999, **99**, 779-785.
- Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 501-507.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al.— Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, **110**, 227-239.
- Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, et al.— Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*, 1998, **279**, 1955-1961.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al.— Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small dense LDL) in men ? *Circulation*, 2000, **102**, 179-184.
- Scheen AJ, Luyckx FH.— Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 479-484.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une « polypill » ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
- Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1