



# **MÉTHODES D'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO- VASCULAIRE GLOBAL**

**Juin 2004**

SERVICE ÉVALUATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.  
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en juin 2004.

**Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)**

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

Ó 2004. ANAES

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies.

Alain COULOMB  
Directeur général

---

## L'ÉQUIPE

---

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par les D<sup>rs</sup> Roselyne Delaveyne et Isabelle Colombet sous la direction du D<sup>r</sup> Bertrand Xerri, responsable du service évaluation technologique.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Emmanuelle Blondet, documentaliste, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia Bazi, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>mes</sup> Nathalie Brothé et Sophie Duthu.

La planification du projet a été assurée par M<sup>me</sup> Hélène Robert-Rouillac.

---

## SOMMAIRE

---

<b>SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>9</b>
<b>ABRÉVIATIONS MÉDICALES ET DES TERMES TECHNIQUES .....</b>	<b>13</b>
<b>ABRÉVIATIONS DES ORGANISMES ET LIENS INTERNET .....</b>	<b>13</b>
<b>ABRÉVIATIONS DES ESSAIS.....</b>	<b>14</b>
<b>MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL.....</b>	<b>15</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>II. SOCIÉTÉS SAVANTES CONSULTÉES .....</b>	<b>15</b>
<b>III. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....</b>	<b>15</b>
III.1. Groupe de travail.....	16
III.2. Groupe de lecture .....	16
<b>IV. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....</b>	<b>17</b>
IV.1. Sources d'informations.....	17
IV.2. Stratégie de recherche.....	17
<b>V. ANALYSE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>18</b>
<b>ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>20</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>II. SAISINE .....</b>	<b>21</b>
<b>III. OBJECTIFS .....</b>	<b>21</b>
<b>IV. PLAN DU RAPPORT.....</b>	<b>21</b>
<b>RAPPEL SUR LES MALADIES, LE RISQUE ET LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE : DÉFINITION, PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, RECOMMANDATIONS ET ÉTAT DES PRATIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>I. DÉFINITIONS DES CONCEPTS LIÉS AU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE .....</b>	<b>22</b>
I.1. Le risque cardio-vasculaire.....	22
I.2. Les maladies cardio-vasculaires.....	22
I.3. La prévention des maladies cardio-vasculaires.....	23
I.4. Bénéfice attendu d'une intervention et indicateurs de présentation .....	24
I.5. Les facteurs de risque cardio-vasculaire .....	25
<b>II. IMPACT DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES EN TERMES DE SANTÉ PUBLIQUE.....</b>	<b>28</b>
II.1. Introduction .....	28
II.2. Rappel des principales données épidémiologiques et économiques.....	29
II.3. Les maladies cardio-vasculaires.....	30

II.4.	Mortalité cardio-vasculaire.....	31
II.5.	Les facteurs de risque cardio-vasculaire .....	32
III.	<b>ANALYSE CRITIQUE DE DIFFÉRENTES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....</b>	<b>34</b>
III.1.	Hétérogénéité des recommandations françaises.....	34
III.2.	Hétérogénéité des recommandations internationales.....	36
IV.	<b>IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LES PRATIQUES .....</b>	<b>38</b>
IV.1.	Analyse de l'impact des recommandations en se plaçant du point de vue du patient.....	38
IV.2.	Analyse de l'impact des recommandations en se plaçant du point de vue du praticien.....	39
IV.3.	Méthode d'estimation du risque cardio-vasculaire utilisée en pratique de ville.....	40
V.	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>41</b>
	<b>REVUE SYSTÉMATIQUE ET VALIDATION DES OUTILS D'ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL .....</b>	<b>42</b>
I.	<b>MODÈLES DISPONIBLES POUR LA PRÉDICTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....</b>	<b>42</b>
I.1.	Méthodologie de la revue systématique.....	42
I.2.	Analyse descriptive des modèles de risque .....	43
I.3.	Hétérogénéité des modèles.....	48
II.	<b>ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE DES MODÈLES DE RISQUE.....</b>	<b>49</b>
	Indicateurs de performance et niveaux de validation .....	49
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>
	<b>INTÉRÊT ET LIMITES DES MODÈLES DE RISQUE .....</b>	<b>56</b>
I.	<b>COMPARAISON DE L'ESTIMATION DU RCV GLOBAL PAR UN MODÈLE DE RISQUE <i>VERSUS</i> LA SOMMATION DES FACTEURS DE RISQUE.....</b>	<b>56</b>
I.1.	En ce qui concerne la prise en compte des variables.....	56
I.2.	En ce qui concerne la reproductibilité inter-praticiens .....	56
I.3.	En ce qui concerne le choix du seuil d'intervention .....	57
I.4.	En ce qui concerne l'impact sur les événements cardio-vasculaires.....	57
I.5.	En ce qui concerne la diffusion de l'outil.....	57
II.	<b>FACTEURS LIMITANT L'UTILISATION DES MODÈLES DE RISQUE .....</b>	<b>57</b>
II.1.	Choix d'une définition du risque cardio-vasculaire global.....	57
II.2.	Choix du seuil d'intervention thérapeutique .....	59
II.3.	Problèmes posés par la précision du risque prédit.....	63
III.	<b>UTILISATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL COMME AIDE À LA COMMUNICATION ET À L'ÉDUCATION DU PATIENT .....</b>	<b>63</b>
III.1.	Intérêt de l'utilisation du RCV global comme outil de communication.....	63
III.2.	Influence de la présentation du RCV global sur l'interprétation du risque .....	63
III.3.	Conclusion.....	65

---

<b>IV.</b>	<b>QUEL MODÈLE DE RISQUE CHOISIR ET POUR QUELLE UTILISATION ?</b> .....	<b>65</b>
IV.1.	Framingham ou SCORE ? .....	65
IV.2.	Comparaison des avantages et limites de ces modèles.....	65
IV.3.	Utilisation des modèles de risque .....	67
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>67</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES</b> .....		<b>69</b>
<b>ANNEXE 1. GLOSSAIRE</b> .....		<b>71</b>
<b>ANNEXE 2. RAPPEL SUR LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE PRISE EN CHARGE DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE</b> .....		<b>74</b>
<b>ANNEXE 3. PRINCIPALES ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE</b> .....		<b>79</b>
<b>ANNEXE 4 . ÉTUDES DE VALIDATION DU MODÈLE DE FRAMINGHAM</b> .....		<b>81</b>
<b>ANNEXE 5. INDICATEURS DE SENSIBILITÉ ET DE SPECIFICITÉ DES MODÈLES DE RISQUE</b> .....		<b>87</b>
<b>ANNEXE 6. MODÈLES DE RISQUE UTILISABLES POUR L'ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL</b> .....		<b>90</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....		<b>94</b>

## SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

---

### INTRODUCTION

La prédiction du RCV global concerne les sujets qui n'ont aucune pathologie cardio-vasculaire cliniquement exprimée et pour lesquels le dépistage et la prise en charge de facteurs de risque permettraient d'éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire (prévention primaire).

- Le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète ont été identifiés comme les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire. L'obésité et la sédentarité sont considérées comme des facteurs prédisposants et doivent être prises en compte dans une démarche de prévention de l'hypertension artérielle, du diabète et des dyslipidémies. Le bénéfice cardio-vasculaire de l'arrêt du tabac, de même que celui d'un traitement antihypertenseur, hypocholestérolémiant ou antiagrégant plaquettaire, est bien documenté. L'efficacité de ces différents traitements sur le risque cardio-vasculaire varie dans le temps en fonction de l'ancienneté du risque, de l'âge du patient et des pathologies associées.
- L'approche recommandée en France, en 2004, pour évaluer le risque cardio-vasculaire global (RCV global) repose sur la sommation des facteurs de risque, chacun étant considéré comme binaire (présent ou absent) et ayant un poids identique. Ce risque est estimé faible, modéré ou élevé selon le nombre de facteurs de risque présents. Les principales recommandations internationales préconisent d'estimer le RCV global. Il n'y a pas, en 2004, de consensus concernant le choix de la méthode d'estimation de ce risque (sommation des facteurs de risque ou modélisation statistique).
- Contrairement à la sommation des facteurs de risque, les modélisations prennent en compte la valeur effective de chacun des facteurs de risque (pression artérielle, cholestérolémie, etc.) les plus prédictifs. Le RCV global, calculé en utilisant l'équation d'un modèle de risque ou le score qui en est dérivé, correspond à la probabilité pour le patient de survenue d'un événement cardio-vasculaire dans un horizon de temps fixé, qui est, dans la plupart des modèles, situé entre 4 et 10 ans.
- L'intégration des modèles de risque dans les recommandations cardio-vasculaires françaises soulève les interrogations suivantes : i) l'utilisation d'un modèle de risque (modélisation statistique ou score dérivé) apporte-t-elle une aide plus efficace à la décision médicale (choix thérapeutiques, outil de communication médecin-patient, observance du patient) que l'actuelle sommation des facteurs de risque ? ii) l'utilisation d'un tel outil, en admettant qu'il soit le plus exact possible et en l'état des connaissances disponibles en 2004, débouche-t-elle sur des stratégies décisionnelles argumentées et/ou validées ? iii) l'utilisation des modèles de risque modifiera-t-elle les pratiques cliniques et quel sera son impact sur la prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire ?

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé a saisi l'Anaes afin qu'elle évalue les méthodes utilisées en 2004 pour estimer le risque cardio-vasculaire global et en particulier la place des modèles de risque.

### MÉTHODE

La revue de l'Anaes est fondée sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec un groupe de travail de 16 membres, complétés par les avis d'un groupe de lecture de 36 membres. Étant donné l'abondance de la littérature, la sélection des publications a été la plus restrictive possible eu égard aux objectifs de ce rapport, et la recherche documentaire a été limitée à la période 1990-2004 et aux bases Medline, Embase et Pascal.



## RÉSULTATS

### Comparaison des méthodes d'estimation du RCV global

- L'estimation du RCV global par la sommation des facteurs de risque manque de précision, n'intègre pas la totalité des informations, et comporte une grande variabilité inter et intra-observateurs. Peu d'études ont évalué la performance de ce type d'estimation pour classer les patients et distinguer ceux qui auront un événement cardio-vasculaire de ceux qui n'en auront pas.
- La revue de la littérature a identifié 41 modèles de risque (23 issus de l'étude nord-américaine de Framingham, les autres étant issus d'études européennes ou australiennes). La comparaison entre ces modèles est difficile du fait de la grande variabilité des populations (sexe, âge, origine géographique), des définitions du risque cardio-vasculaire prédit et des époques d'inclusion des cohortes. Les modèles, restreints à une population spécifique (population masculine ou une seule classe d'âge) ou non représentative de la population générale (population issue de consultations de médecine du travail) et non validés sur des populations d'origine variée ou sur une population française, n'ont pas été considérés comme éligibles pour le choix d'un modèle. En raison de ces difficultés et de ces exclusions, seuls les modèles issus de l'étude de Framingham et ceux du projet SCORE ont été retenus.
- L'efficacité sur la prévention des accidents cardio-vasculaires d'une stratégie de décision thérapeutique fondée sur l'utilisation d'un modèle de risque par rapport à une stratégie reposant sur la sommation nécessite d'être confirmée par des études spécifiques.

### Qu'apportent les modèles de risque ?

#### *Une estimation performante du RCV global*

- L'étude de Framingham a fourni différents modèles, validés dans des populations variées, pour estimer le risque cardio-vasculaire de morbidité ou de mortalité soit coronarienne soit vasculaire cérébrale. Ces modèles (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont performants pour classer les patients et prédire un risque d'événement cardio-vasculaire à 5 ou 10 ans. Un ajustement (ou recalibration) dans les populations pour lesquelles la prévalence des maladies cardio-vasculaires est basse est indispensable. Les résultats concordants d'études réalisées dans des populations françaises, espagnoles et allemandes suggèrent que la division du chiffre de RCV global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 2 et 3 suffit à cette recalibration.
- Les modèles de SCORE, publiés en 2003, sont issus de plusieurs études de cohortes européennes et concernent le risque de décès par maladie coronarienne ou par maladie cardio-vasculaire non coronarienne. Des équations de risque ont été élaborées en fonction de la prévalence faible ou forte des maladies cardio-vasculaires. Ces modèles permettent de classer les patients par niveaux de risque. Leur performance n'a pas été évaluée dans une population française représentative.

#### *Une information pertinente*

- L'estimation du RCV global a deux objectifs : i) orienter la décision thérapeutique afin de réduire le risque d'événement cardio-vasculaire ; ii) diminuer le RCV global quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque. L'efficacité d'une utilisation de ces modèles comme outil de communication pour modifier les pratiques médicales ou les comportements des patients a été suggérée par plusieurs études. Des recherches complémentaires sont nécessaires.

## LES GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE PRÉCONISENT DE :

- recueillir des données sur le RCV global en population française, ce qui permettra de documenter et de modéliser l'impact des modèles de risque, pour mieux définir les niveaux de risque (faible, modéré et élevé) et évaluer l'intérêt de la prise en charge médicamenteuse des patients à risque faible ou modéré, ce que seul permettrait un essai contrôlé randomisé ;
- limiter le choix du modèle de risque à une ou deux équations, celle de Framingham recalibrée semblant pour la majorité (mais non l'unanimité) du groupe préférable à celle du projet SCORE. Les avantages attendus d'un tel outil standardisé sont l'optimisation de la prise en charge des patients, l'amélioration des échanges interprofessionnels et une utilisation du RCV global comme support de communication soignant-soigné pour inciter les soignés aux changements d'habitudes de vie et à une meilleure adhésion à leur traitement ;
- harmoniser les recommandations françaises portant sur chacun des principaux facteurs de risque (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) et intégrer les modèles de risque dans ces recommandations en spécifiant quelles doivent être leurs précautions d'emploi (en particulier en ce qui concerne les facteurs de risque non pris en compte dans les modèles de risque comme les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire ou les facteurs psychosociaux) ;
- utiliser les données des essais thérapeutiques (notamment ceux ayant évalué une statine ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez des sujets ayant une hypertension artérielle modérée ou une dyslipidémie et cumulant d'autres facteurs de risque) pour stratifier *a posteriori* selon le niveau de RCV global des populations qui avaient été sélectionnées par une stratégie de sommation des facteurs de risque. Cette réanalyse permettrait d'évaluer l'effet bénéfique du traitement selon les niveaux de RCV global calculés en utilisant une équation de risque.

## PERSPECTIVES

Pour évaluer l'impact de l'utilisation d'une estimation du RCV global comme aide à la décision thérapeutique lors de la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire, des études complémentaires devraient définir :

- le bénéfice à attendre de la prise en charge thérapeutique de la pathologie que l'on veut prévenir (coronarienne, vasculaire cérébrale) en fonction de l'horizon temporel du risque (5 ans, 10 ans, vie entière) et du RCV global initial du patient ;
- le seuil optimal de RCV global à partir duquel une prise en charge devra être initiée. La connaissance de la distribution du risque dans les différentes catégories de population concernées devrait précéder le choix de ce seuil. Le poids important de l'âge comme facteur prédictif dans les modèles de risque incite à tenir compte de ce facteur pour définir un seuil thérapeutique, afin d'éviter de privilégier la prévention chez les sujets les plus âgés au détriment des sujets jeunes. Dans l'idéal il faudrait ajuster par tranche d'âge le seuil en tenant compte des bénéfices attendus, exprimés en termes de gain de survie sans événement cardio-vasculaire ;
- l'impact médico-économique du choix d'une valeur seuil du RCV global dans la mise en œuvre d'une prise en charge thérapeutique. Le choix de cette valeur seuil dépend à la fois des bénéfices attendus pour le patient et des contraintes du traitement (coût, effets secondaires). Des modélisations sur une population, dans laquelle les facteurs de risque et l'incidence des maladies cardio-vasculaires seraient bien documentés, sont nécessaires, mais de telles modélisations validées sur des populations françaises ne sont pas disponibles en 2004.

## CONCLUSION

Les experts des groupes de travail et de lecture recommandent, tout en soulignant les limites et les imperfections de cet outil, d'utiliser un modèle de risque pour estimer le risque cardio-vasculaire global. Il permet, d'une part, de classer les patients par niveaux de risque et de prédire un risque d'événement cardio-vasculaire à long terme, et peut, d'autre part, être utilisé comme outil de communication auprès des patients afin d'améliorer leur adhésion au traitement.

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations par facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie et diabète), il conviendrait d'harmoniser les recommandations (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle):

- du point de vue de la méthode d'estimation du risque cardio-vasculaire global ;
- du point de vue de la stratégie de prise en charge des sujets ayant plusieurs facteurs de risque associés.

## ABRÉVIATIONS MÉDICALES ET DES TERMES TECHNIQUES

---

AIT	Accident ischémique transitoire
ALD	Affection de longue durée
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ATCD	Antécédents
AVC	Accident vasculaire cérébral
CIM	Classification internationale médicale
CRP	<i>C reactive protein</i>
ECG	Électrocardiogramme
FdeRCV	Facteurs de risque cardio-vasculaire
HDL-cholestérol	<i>High density lipoproteins cholestérol</i>
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IDM	Infarctus du myocarde
ICC	Insuffisance cardiaque chronique
LDL-cholestérol	<i>Low density lipoproteins cholestérol</i>
MCV	Maladie cardio-vasculaire
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
RCV global	Risque cardio-vasculaire global

## ABRÉVIATIONS DES ORGANISMES ET LIENS INTERNET

---

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ( <a href="http://www.afssaps.sante.fr">www.afssaps.sante.fr</a> )
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ( <a href="http://www.anaes.fr">www.anaes.fr</a> )
Andem	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale ( <a href="http://www.anaes.fr">www.anaes.fr</a> )
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm) ( <a href="http://ifr69.vjf.inserm.fr/~webifr/Annuaire.html#ancree4511">http://ifr69.vjf.inserm.fr/~webifr/Annuaire.html#ancree4511</a> )
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ( <a href="http://www.ameli.fr">www.ameli.fr</a> )
Irdes*	Institut de recherche et documentation en économie de la santé ( <a href="http://www.irdes.fr">www.irdes.fr</a> )
DGS	Direction générale de la santé ( <a href="http://www.sante.gouv.fr">www.sante.gouv.fr</a> )
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ( <a href="http://www.sante.gouv.fr/htm/publication/pub_drees.htm">www.sante.gouv.fr/htm/publication/pub_drees.htm</a> )
GTNDO	Groupe technique national de définition des objectifs (groupe ayant participé à l'élaboration de la loi d'orientation de santé publique, à la Direction générale de la santé) ( <a href="http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/">www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/</a> )
HCSP	Haut Comité de santé publique ( <a href="http://hcsp.ensp.fr/hcspi/">http://hcsp.ensp.fr/hcspi/</a> )
OMS	Organisation mondiale de la santé ( <a href="http://www.who.int">www.who.int</a> )
ORS	Observatoire régional de la santé ( <a href="http://www.fnors.org">www.fnors.org</a> )
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information ( <a href="http://www.le-pmsi.org/index.html">www.le-pmsi.org/index.html</a> )

\* anciennement Credes

## ABRÉVIATIONS DES ESSAIS

---

ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
ARIC	<i>The Atherosclerosis Risk in Communities</i>
BRHS	<i>British Regional Heart Study</i>
CHAS	<i>Coronary Health Assessment Study</i>
CONVINCE	<i>Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints</i>
DIABHYCAR	<i>Diabetes, Hypertension, Cardiovascular events, and Ramipril</i>
ERICA	<i>European Risk and Incidence, a Coordinated Analysis</i>
EROPP	Représentations, Opinions et Perceptions sur les Psychotropes
ESCAPAD	Enquête Santé et Consommation au cours de l'Appel de Préparation à la Défense
EUROASPIRE	<i>Euro Heart Survey on Secondary and Primary Prevention of Coronary Heart Disease</i>
FINE	<i>Finland, Italy and the Netherlands Elderly</i>
GAZEL	Gaz et Électricité (les volontaires de cette cohorte professionnelle étant tous employés par Électricité de France ou Gaz de France)
INDANA	<i>IN-dividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention</i>
INSIGHT	<i>International Nifedipine GITS Study of Intervention as a Goal in Hypertension Treatment</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
JNC VII.	<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint</i>
MONICA	<i>MONItor trends and determinants of CARDiovascular disease</i>
MRC/BHF	<i>Medical Research Council/British Heart Foundation</i>
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PCMS	<i>Prospective Cardiovascular Münster Study</i>
PCV Metra	Prévention Cardio-Vasculaire en Médecine du Travail
PRIME	<i>Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction</i>
PROCAM	<i>Münster Heart Study</i>
PROSPER	<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

---

## MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL

---

### I. INTRODUCTION

La méthode de travail de l'Anaes se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec un groupe de travail ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture consulté par courrier. Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté lors de 2 réunions par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture a été consulté par courrier et a donné un avis sur le document.

### II. SOCIÉTÉS SAVANTES CONSULTÉES

Dans un premier temps, les principales sociétés savantes concernées par le sujet ont été consultées (*tableau 1*) afin qu'elles proposent des experts susceptibles de participer à ces deux groupes.

**Tableau 1.** Liste des sociétés savantes consultées.

---

Alfediam (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques)  
Centre de documentation et de recherche en médecine générale (CDRMG)  
NFSA (Nouvelle Société française d'athérosclérose) anciennement Arcol  
Collège national des généralistes enseignants  
Société française d'endocrinologie (SFE)  
Société française de cardiologie (SFC)  
Société française de l'hypertension artérielle  
Société française de médecine générale (SFMG)  
Société française de santé publique

---

### III. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

Les membres de chacun des groupes ont été sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés par les sociétés savantes contactées, complétés par des membres des groupes de travail et des groupes de lecture des rapports suivants, réalisés à l'Anaes :

- janvier 1999 : *Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications* (1) ;
- janvier 2000 : *Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire* (2) ;
- mars 2000 : *Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications* (3) ;
- avril 2000 : *Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle* (en cour d'actualisation) (4).

Chacun des groupes a été constitué de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences et ayant un mode d'exercice public ou privé.

### III.1. Groupe de travail

Le groupe de travail comprenait 16 membres (*tableau 2*) et incluait 4 cardiologues, 4 épidémiologistes, 3 endocrinologues, 3 médecins généralistes, 1 biostatisticien et 1 membre de l'Afssaps.

**Tableau 2.** Membres du groupe de travail.

Identité	Spécialité	Lieu d'exercice
M. Alexandre BARNA	Afssaps	Saint-Denis (93)
D <sup>r</sup> Marc BAUDET	Cardiologue	CHG de Dax, Dax (40)
D <sup>r</sup> Jean-Pierre CAMBOU	Épidémiologiste	Centre médical du dépôt, Toulouse (31)
P <sup>r</sup> Gilles CHATELLIER	Biostatisticien	Hôpital européen Georges -Pompidou, Paris (75)
D <sup>r</sup> Michel CUCHERAT	Épidémiologiste	RTH Laennec, Lyon (69)
D <sup>r</sup> Jean DALLONGEVILLE	Épidémiologiste	Inserm, Lille (59)
P <sup>r</sup> Vincent DURLACH	Endocrinologue	Hôpital Robert-Debré, Reims (51)
D <sup>r</sup> Philippe GIRAL	Médecin spécialiste en nutrition	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
D <sup>r</sup> François GUEYFFIER	Cardiologue	CIC de Lyon, Lyon (69)
D <sup>r</sup> Serge KOWNATOR	Cardiologue	Metz (57)
D <sup>r</sup> Thierry LANG	Épidémiologiste	Université Paul-Sabatier, Toulouse (31)
D <sup>r</sup> Daniel LÉONARD	Médecin généraliste	Boulogne-sur-Mer (62)
D <sup>r</sup> Étienne PACE	Médecin généraliste	Duttlenheim (67)
D <sup>r</sup> François PAILLARD	Cardiologue	Centre cardio-pneumologie, Rennes (35)
D <sup>r</sup> Jean Pierre VALLÉE	Médecin généraliste	Blanville-sur-Orne (14)
P <sup>r</sup> Bruno VERGÉS	Endocrinologue	CHRU-Hôpital du Bocage, Dijon (21)

### III.2. Groupe de lecture

Le groupe de lecture comprenait 36 membres (*tableau 3*) et incluait 8 endocrinologues, 8 médecins généralistes, 5 cardiologues, 3 gériatres, 3 médecins de médecine interne, 2 néphrologues, 1 biologiste, 1 biostatisticien, 1 médecin réanimateur, 1 neurologue, 1 médecin de santé publique, 1 épidémiologiste et 1 membre de l'Afssaps.

**Tableau 3.** Membres du groupe de lecture.

Identité	Spécialité	Lieu d'exercice
D <sup>r</sup> Jean-Pierre AQUINO	Gérialtre	Clinique médicale Porte verte, Versailles (78)
D <sup>r</sup> Sylvie AULANIER	Médecin généraliste	Le Havre (76)
D <sup>r</sup> Norbert BALARAC	Endocrinologue	Institut Tzank, Saint-Laurent du Var (06)
D <sup>r</sup> Isabel BEUCLER	Biologiste	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
D <sup>r</sup> Guillaume BOBRIÉ	Néphrologue	Hôpital européen Georges -Pompidou, Paris (75)
D <sup>r</sup> Laurent CAPOROSSI	Médecin généraliste	Groupement médical, Lucciana (20)
D <sup>r</sup> Thierry DÉNOLLE	Cardiologue	Hôpital la Providence Gardinier, Dinard (35)
D <sup>r</sup> Christophe D'IVERNOIS	Cardiologue	CHU Limoges, Limoges (87)
M <sup>me</sup> Nathalie DUMARCET	Afssaps	Saint-Denis (93)
D <sup>r</sup> Sylvie ERPELDINGER	Médecin généraliste	Villeurbanne (69)
D <sup>r</sup> Michel FARNIER	Endocrinologue	Point médical, Dijon (21)
P <sup>r</sup> Jean FERRIÈRES	Cardiologue	CHU Ranguel, Toulouse (31)
D <sup>r</sup> Christian FISCHER	Médecin généraliste	Longwy (54)
D <sup>r</sup> Patrick FRIOCOURT	Gérialtre	CHG Blois, Blois (41)
Pr Xavier GIRERD	Endocrinologue	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
P <sup>r</sup> Michel GODIN	Néphrologue	Hôpital du Bois -Guillaume, Rouen (76)
P <sup>r</sup> Serge HALIMI	Endocrinologue	CHU hôpital Nord, Grenoble (38)
D <sup>r</sup> Thierry JEAN	Médecin généraliste	Bellefond (21)
D <sup>r</sup> Michel LIÉVRE	Biostatisticien	Faculté Laennec, Lyon (69)
D <sup>r</sup> Philippe LOIRAT	Médecin réanimateur	Centre médico-chirurgical Foch, Suresnes (92)
D <sup>r</sup> Christian LUCAS	Neurologue	Hôpital Roger-Salengro, Lille (59)
P <sup>r</sup> Richard MARECHAUD	Médecine interne	Hôpital de la Milétrie, Poitiers (86)
P <sup>r</sup> Michel MARRE	Diabétologue	Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris (75)
P <sup>r</sup> Joël MÉNARD	Médecin santé publique	Faculté Broussais -Hôtel-Dieu, Paris (75)

**Tableau 3.** (suite) Membres du groupe de lecture.

Identité	Spécialité	Lieu d'exercice
P <sup>r</sup> Albert MIMRAN	Médecin interne	CHU hôpital Lapeyronie, Montpellier (34)
P <sup>r</sup> Philippe MOULIN	Endocrinologue	Hôpital cardio-vasculaire, Lyon (69)
D <sup>r</sup> Sylvie PICARD	Endocrinologue	Point médical, Dijon (21)
D <sup>r</sup> Pascal PONCELET	Cardiologue	Polyclinique de Hénin-Beaumont (62)
D <sup>r</sup> Denis POUCHAIN	Médecin généraliste	Vincennes (94)
D <sup>r</sup> Pierre-Yves SCARABIN	Épidémiologiste	Inserm, Villejuif (94)
D <sup>r</sup> Marie-Laure SEUX	Gériatre	Hôpital broca, Paris (75)
Dr Monique SENECHAL	Médecin généraliste	Centre d'examens de santé, Melun (77)
P <sup>r</sup> Didier SICARD	Médecine interne	Hôpital Cochin, Paris (75)
P <sup>r</sup> Gérard TURPIN	Endocrinologue	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
P <sup>r</sup> Bernard VAISSE	Cardiologue	CHU hôpital de la Timone, Marseille (13)
D <sup>r</sup> Josette VALLÉE	Médecin généraliste	Le Chambon Fougerolles (42)

## IV. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche documentaire a été la plus exhaustive possible et a été réalisée à partir de l'interrogation de différentes sources que sont les bases de données bibliographiques automatisées, les sites Internet de sociétés savantes et d'agences d'évaluation (voir ci-dessous). La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet et le chargé de projet. La stratégie détaillée de la recherche documentaire est présentée dans le *tableau 4*. Les bibliographies des articles sélectionnés ont permis d'identifier ceux non récupérés lors de l'interrogation des différentes sources. La littérature « grise », c'est-à-dire non indexée dans les banques de données informatisées, a été fournie par les membres du groupe de travail ou de lecture ou par les sites Internet consultés. Enfin, les sommaires de revues spécialisées portant sur le sujet ont été systématiquement dépouillés, une veille scientifique ayant été mise en place pendant toute la durée d'élaboration du rapport.

### IV.1. Sources d'informations

#### — Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

#### — Autres sources

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*)
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

### IV.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». La recherche



documentaire a été réalisée pour la période 1990-2004. Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives (*tableau 4*).

**Tableau 4.** Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche
<b>Recommandations</b>		1990-2004
Étape 1	(( <i>Cardiovascular disease*</i> OU <i>Coronary disease</i> OU <i>Stroke</i> OU <i>Coronary artery disease</i> OU <i>Cerebrovascular disorders</i> ET <i>Risk*</i> OU <i>Risk assessment</i> OU <i>Risk factor*</i> OU <i>Decision support technique*</i> OU <i>Model</i> OU <i>Statistical model</i> OU <i>Logistic models</i> OU <i>Models, statistical</i> OU <i>Linear models</i> OU <i>Models, cardiovascular</i> OU <i>Proportional hazards models</i> ) OU <i>Clinical prediction</i> OU ( <i>Cardiovascular risk</i> OU <i>Coronary risk</i> OU <i>Cardiovascular risk*</i> (dans le titre)) ET <i>Screening</i> OU <i>Mass screening</i> OU <i>Screen*</i> (dans le titre) ET	
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre] OU <i>Consensus statement</i> [titre]	
<b>Les études de cohortes et prospectives</b>		1990-2004
Étape 1		
ET		
Étape 3	<i>Cohort stud*</i> Ou <i>Prospective stud*</i>	
ET		
Étape 4	<i>Epidemiology</i> OU <i>Etiology</i> OU <i>Diagnosis</i>	
Nombre total de références obtenues		1 405
Nombre total d'articles analysés		535
Nombre d'articles cités		182

## V. ANALYSE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE

La littérature sur le risque cardio-vasculaire (tous sujets confondus) est extrêmement abondante. À titre d'exemple le *tableau 5* montre le volume des publications, de la littérature sur le sujet, sur la période 1990-2004. Étant donné l'abondance de la littérature la sélection des publications a été la plus restrictive possible, eu égard aux objectifs de ce rapport. De ce fait la recherche documentaire a été ciblée sur les modèles de risque, leur validation, les questions soulevées par leur utilisation.

Cependant, la définition des mots clés a posé différents types de problèmes. Les publications concernant les modèles de risque ne sont pas indexées de façon homogène dans les bases de données Medline et Embase, les notions d'équation de risque ou de règle de prédiction clinique n'étant apparues qu'assez récemment dans leurs thésaurus (*MESH* et *EMTREE*).

**Tableau 5.** Nombre de références identifiées dans les banques de recherche bibliographiques.

Thèmes de recherche	Nbre de publications identifiées
- Concept de risque cardio-vasculaire global	- Plus de 40 000
- Modèles de risque	- Nombre de publications difficilement estimable du fait des problèmes d'indexation des mots clés
- Facteurs de risque cardio-vasculaire	- Plus de 20 000
- Hypertension artérielle	- Plus de 80 000
- Dyslipidémie	- Plus de 60 000
- Diabète	- Plus 150 000
- Tabac	- Plus de 80 000

(\*) = recherche réalisée dans les bases de données Medline + Embase sur la période 1990-2004.

Le nombre de recommandations de bonnes pratiques publiées en matière de prévention du risque cardio-vasculaire pour cette même période est présenté dans le *tableau 6*.

**Tableau 6.** Recommandations en matière de prévention du risque cardio-vasculaire.

Années de recherche	Nbre de références identifiées*
1990-1994	234
1995-2000	202
2000-2004	264

(\*) = recherche réalisée dans les bases de données Medline + Embase.

La recherche documentaire depuis 1990 par interrogation systématique de l'ensemble des banques de données citées précédemment a identifié 1 405 références. Conformément à la méthode d'analyse de la littérature élaborée par l'Anaes et publiée dans le *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (5), des grilles de lecture prédéfinies pour chaque type d'article ont permis de réaliser une lecture rapide et homogène des publications et d'évaluer la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents obtenus. La lecture des résumés de ces articles a permis de sélectionner 535 références qui ont été analysées plus en détail (*tableau 7*). Sur la base de cette analyse de la littérature, une synthèse des données validées a été rédigée.

**Tableau 7.** Analyse qualitative (en %) des 535 références analysées.

Modèles de risque	14,9
Facteurs de risque cardio-vasculaire	13,8
Revue de la littérature	10,2
Méthodologie	10,2
Hypertension artérielle	8,0
Dyslipidémie	7,4
Épidémiologie	7,4
Diabète	6,3
Concept de risque cardio-vasculaire global	5,8
Recommandations	3,3
Communication du risque	3,3
Tabac	2,5
Prévention cardio-vasculaire	2,0
Impact de l'utilisation des modèles de risque	1,1
Divers	3,8

Les références sont exprimées en pourcentage du nombre total de publications identifiées par la recherche documentaire.

## ARGUMENTAIRE

---

*Une définition de chacun des termes écrits en italique dans le texte et indexés d'un (\*) a été précisée dans un glossaire situé en annexe 1.*

### I. INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires ont un impact important en termes de santé publique. Ainsi les dépenses de santé affectées aux maladies cardio-vasculaires étaient estimées en 1998 à 11,8 milliards d'euros, soit 11 % du montant total de la consommation de soins et de biens médicaux (6). La prescription médicamenteuse consacrée aux maladies cardio-vasculaires était égale à 18 % du total des dépenses médicamenteuses et 12 % du total des dépenses de soins hospitaliers. Malgré une diminution régulière observée depuis 30 ans, la mortalité cardio-vasculaire reste, en 2003, dans les pays industrialisés, et en particulier en France, une des premières causes de mortalité. Les données rapportées en 2003 par le Groupe technique national de définition des objectifs (GTNDO) (7) montraient que 32 % des décès enregistrés en France étaient liés à une pathologie cardio-vasculaire : 27 % par cardiopathie ischémique, 25 % par accident vasculaire cérébral (AVC), 23 % par insuffisance cardiaque et 25 % par les autres pathologies vasculaires.

Les objectifs de la prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire sont d'améliorer le devenir à long terme des patients en réduisant le risque de développer des complications cardio-vasculaires et/ou vasculaires cérébrales par la détermination de seuils de normalité et ou d'intervention thérapeutique, tout en diminuant la variabilité des prises en charge entre les praticiens. La prévention cardio-vasculaire primaire concerne les sujets qui n'ont aucune pathologie cardio-vasculaire cliniquement exprimée et pour lesquels le dépistage et la prise en charge de facteurs de risque permettraient d'éviter, limiter ou retarder le développement de ces pathologies. Pour ces patients, l'estimation d'un *risque cardio-vasculaire global\** (RCV global) qui prendrait en compte l'ensemble des facteurs de risque pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique préventive.

Deux méthodes permettent d'estimer le RCV global : 1) une sommation des différents facteurs de risque, chacun étant considéré comme binaire (c'est-à-dire présent ou absent) et ayant un poids identique ; 2) une modélisation mathématique qui intègre l'ensemble des facteurs de risque et prend en compte la valeur effective de chacun de ces facteurs, en utilisant soit l'équation d'un *modèle de risque\** soit le *score\** qui en est dérivé. Ces modèles de risque ont été initialement élaborés sur des populations nord-américaines dès les années 1970, puis adaptés aux populations européennes au cours de ces 10 dernières années. La méthode recommandée en France, en 2004, pour la prise en charge des FdeRCV repose sur la sommation des facteurs de risque, dont la liste diffère avec l'objectif thérapeutique de la recommandation. Les recommandations internationales préconisent d'estimer le risque cardio-vasculaire global en utilisant un modèle de risque, mais il n'y a pas de consensus concernant le choix de la méthode d'estimation de ce risque.

## II. SAISINE

Dans ce contexte la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Anaes afin qu'elle évalue en 2004 les méthodes utilisées pour estimer le risque cardio-vasculaire global et en particulier la place des modèles de risque.

## III. OBJECTIFS

Le document *Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global : place des modèles de risque* est une revue générale des méthodes d'estimation du risque cardio-vasculaire global, centrée sur l'évaluation technique et la validation de l'estimation du RCV global par un modèle de risque. Il n'a pas pour objet de définir les options stratégiques qui découlent de l'utilisation d'un tel outil, pour lesquelles une évaluation clinique et économique devra être réalisée dans un second temps. Il s'intègre dans une démarche globale de l'Anaes de réactualisation et d'harmonisation des recommandations de prévention et de prise en charge des maladies cardio-vasculaires.

Les questions abordées dans ce rapport sont les suivantes :

- pourquoi passer d'une estimation du RCV global réalisée par la sommation des facteurs de risque à un modèle de risque (logiciel ou utilisation d'une abaque ou score, les 2 étant basés sur un modèle statistique issu d'une étude épidémiologique) ?
- quels sont les bénéfices attendus de l'utilisation d'un tel outil sur la prise en charge et le suivi des patients (via une standardisation de la communication du RCV global entre médecins et dans la relation médecin-patient) ?
- l'utilisation d'un outil d'estimation du RCV global (en admettant qu'il soit le plus exact possible, en l'état des modèles de risque et des connaissances disponibles) débouche-t-elle sur des stratégies décisionnelles argumentées et/ou validées ?
- quel(s) outil(s) correspond(ent) le mieux aux exigences ci-dessus parmi les outils existants ?

## IV. PLAN DU RAPPORT

Le rapport *Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global : place des modèles de risque* présenté ci-après sera divisé en trois parties.

- Une première partie dans laquelle une synthèse des connaissances en ce qui concerne la prévention cardio-vasculaire (définitions, notion de risque cardio-vasculaire, rappels sur les principaux facteurs de risque) ainsi qu'une comparaison des recommandations françaises et internationales en matière de prévention cardio-vasculaire seront présentées. Les données rapportées dans ce chapitre n'ont pas été rédigées selon la méthode de revue systématique de la littérature utilisée par l'Anaes ; elles sont issues de rapports d'agences d'évaluation et de recommandations françaises ou étrangères. Un état des pratiques françaises de la prévention cardio-vasculaire et des méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire sera présenté.
- Une deuxième partie dans laquelle une revue systématique des outils d'estimation du risque cardio-vasculaire et de leur validation sera présentée, en particulier une analyse descriptive et une évaluation de la performance des modèles de risque.
- Dans la troisième partie la question des avantages et des inconvénients du passage d'une estimation du RCV global par sommation des facteurs de risque à un modèle de risque combinant par calcul mathématique de l'ensemble des facteurs de risque sera analysée, ainsi que la place de cet outil comme aide à la communication et à l'éducation en santé.

---

## **RAPPEL SUR LES MALADIES, LE RISQUE ET LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE : DÉFINITION, PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, RECOMMANDATIONS ET ÉTAT DES PRATIQUES**

---

*Le « risque cardio-vasculaire » est un terme général qui en théorie correspond au risque de développer une maladie cardio-vasculaire. Cependant la définition des deux termes « cardio-vasculaire » et « risque » n'est pas standardisée et leur signification varie avec l'utilisateur : praticien, malade, publication scientifique, média de vulgarisation. L'une des principales difficultés dans la prévention des maladies cardio-vasculaires est liée aux difficultés de communication médecin-malade sur le risque cardio-vasculaire, tant la perception de ce concept varie. Il est apparu important pour ce document de revoir, en accord avec le groupe de travail, les définitions qui sous-tendent la mise en place d'une stratégie de prévention du risque cardio-vasculaire et de faire un rappel des données nécessaires à la compréhension de ce rapport. [Pour mémoire, une définition de chacun des termes écrits en italique dans le texte et indexés d'un (\*) est précisée dans le glossaire (annexe 1)].*

### **I. DÉFINITIONS DES CONCEPTS LIÉS AU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

#### **I.1. Le risque cardio-vasculaire**

Le risque cardio-vasculaire est un risque composite, puisqu'il concerne différentes pathologies selon l'organe touché (voir définition des maladies cardio-vasculaires ci-après). La structure de ce risque, c'est-à-dire la répartition des risques coronarien et vasculaire cérébral, évolue avec l'âge. Ainsi, pour un homme de 60 ans, le risque coronarien à 10 ans est plus élevé que son risque vasculaire cérébral mais, à partir de 80 ans, ces deux risques sont du même ordre. Le risque cardio-vasculaire fait référence à une probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire (exemple : probabilité de survenue d'un infarctus du myocarde) qui peut s'exprimer par différents indicateurs selon l'information que l'on souhaite valoriser :

- le *risque absolu\** ou *risque global\** qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire sur une période de temps donnée (5 ans, 10 ans, etc.) chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque ;
- le *risque relatif\** qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque rapporté à la probabilité de survenue de ce même événement en l'absence de ces facteurs de risque ;
- l'*espérance de vie\** ;
- le *risque vie entière\** qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire estimé sur l'ensemble des années restant à vivre.

#### **I.2. Les maladies cardio-vasculaires**

Sous la terminologie de maladies « cardio-vasculaire » la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose infraclinique et responsable de mort prématurée. Il peut d'agir de :

- maladies coronariennes (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite) ;
- accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués) ;

- pathologies vasculaires périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose) ;
- une insuffisance cardiaque.

De plus, la définition de chacun de ces événements peut varier selon les études.

### I.3. La prévention des maladies cardio-vasculaires

La prévention des maladies cardio-vasculaires concerne les sujets qui n'ont pas de pathologie cardio-vasculaire connue (prévention primaire) et les patients ayant une manifestation cliniquement exprimée comme un angor, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une claudication intermittente des membres inférieurs (prévention secondaire). L'objectif de la prévention primaire est de dépister et de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire, et de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques afin d'éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire. La prévention secondaire cherche à éviter la survenue des complications et des récurrences. Ces préventions reposent sur différentes interventions d'efficacité démontrée associant une modification des comportements et styles de vie (exemple : sevrage tabagique, activité physique régulière, règles diététiques) et de traitements médicamenteux (antihypertenseur, hypocholestérolémiant antiagrégant plaquettaire, antidiabétique). Le choix du type d'intervention à mettre en œuvre pour un individu donné peut relever de 2 approches différentes : une approche par facteur de risque, une approche faisant intervenir l'ensemble des facteurs de risque (*risque cardio-vasculaire global\**).

#### I.3.1. Approche par facteur de risque

Dans cette approche, le choix de l'intervention thérapeutique (médicamenteuse ou non) dépend du facteur de risque cardio-vasculaire sur lequel elle est ciblée. Ainsi, selon les recommandations publiées par l'Anaes en 2000 (4), des mesures thérapeutiques antihypertensives seront prescrites à un patient s'il a des valeurs de pression artérielle supérieures au seuil de normalité défini pour son âge (voir *tableaux 28 et 29* en annexe 2). Cette approche est fondée sur les résultats des essais contrôlés randomisés et des méta-analyses qui ont démontré le bénéfice d'un traitement antihypertenseur chez des sujets hypertendus. Le même raisonnement s'applique aux hypocholestérolémiants chez les patients ayant une hypercholestérolémie (une liste des principales méta-analyses publiées est présentée en annexe 3, *tableau 34*).

#### I.3.2. Approche par le risque cardio-vasculaire global

Dans le rapport, le terme « global » est utilisé préférentiellement au terme « absolu », car il reflète une prise en compte du risque cardio-vasculaire dans sa globalité en fonction de déterminants multiples. Dans cette approche, le choix de l'intervention dépend de la valeur du risque cardio-vasculaire global (RCV global) quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque. Ainsi, un traitement antihypertenseur pourrait être prescrit à un patient s'il avait un RCV global élevé, quels que soient les facteurs de risque à l'origine de ce risque élevé et sans tenir compte du niveau de sa pression artérielle.

Le RCV global peut être estimé par 2 méthodes différentes :

- une sommation de plusieurs facteurs de risque, chacun étant considéré comme binaire (présent ou absent) et ayant un poids identique. Plus la somme est élevée, plus le RCV global est considéré comme important. Il peut être exprimé en catégories de risque, faible/modéré/élevé, comme dans les recommandations publiées par l'Anaes en 2000 sur l'hypertension artérielle (*tableau 28* en annexe 2) (4) ;
- une modélisation mathématique qui intègre l'ensemble des facteurs de risque et prend en compte la valeur effective de chacun de ces facteurs (pression artérielle,

cholestérolémie, etc.). Le calcul du RCV global utilise soit l'équation d'un modèle de risque soit un score qui en est dérivé. Le risque calculé est exprimé en pourcentage qui correspond à une probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire dans les 5 à 10 ans à venir (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

### I.3.3. Notion de niveau de risque

- Les recommandations du second groupe de travail des sociétés savantes européennes et américaines (8) sur la prévention du risque d'accident coronarien ont fixé en 1998 à 20 % le seuil de RCV global à 10 ans estimé par l'équation de Framingham, à partir duquel une intervention thérapeutique sera mise en œuvre.
- Une classification des niveaux de RCV global en 4 catégories a été proposée conjointement par l'OMS et l'*International Society of Hypertension* en 1999 (9). Le risque cardio-vasculaire faible correspond à un risque d'événement cardio-vasculaire à 10 ans < 15 %, le risque moyen à un risque de 15-20 %, le risque élevé à un risque de 20-30 % et le risque très élevé à un risque > 30 %.
- En 2000, l'Anaes a recommandé une prise en charge du risque cardio-vasculaire global en utilisant une stratification établie sur la base du niveau de la tension artérielle, de la présence ou non de facteurs de risque, et de l'atteinte d'un organe cible (4). Le risque CV faible correspondait à un risque d'événement cardio-vasculaires à 10 ans < 15 %, le risque moyen à un risque de 15-20 % et le risque élevé à un risque > 20 % (9).

## I.4. Bénéfice attendu d'une intervention et indicateurs de présentation

### I.4.1. Notion de modèle d'effet

Dans le cadre d'un objectif d'aide à la décision thérapeutique, suffit-il d'estimer le RCV global ou faut-il lui associer l'estimation du bénéfice attendu du traitement ? Cette deuxième estimation est plus complexe car elle intègre le RCV global propre du patient et le rapport bénéfice/risque propre au traitement. Boissel *et al.* (10) ont proposé de modéliser ce bénéfice :

- l'effet d'un traitement sur la modification du risque cardio-vasculaire varie dans le temps (en fonction de l'ancienneté de la maladie, du vieillissement du patient et des pathologies associées), mais également en fonction du risque initial du patient ;
- cela conduit à parler de « modèle d'effet » d'un traitement, modèle qui permet de présenter la variation de l'effet attendu d'un traitement en fonction du risque cardio-vasculaire du patient ;
- ce concept de « modèle d'effet » est encore inégalement connu et documenté pour les différents traitements préventifs cardio-vasculaires disponibles.

### I.4.2. Indicateurs de présentation du bénéfice attendu

Plusieurs indicateurs sont utilisables pour exprimer le bénéfice attendu de la prise en charge thérapeutique du RCV global du patient (11). Ces indicateurs font référence à différents concepts (*tableau 8*) :

- le *risque relatif\** (RR) qui représente une modification multiplicative du risque absolu par rapport à un risque de référence ;
- la réduction de risque liée au traitement qui peut s'exprimer par la *réduction absolue du risque\** (RAR) ou la *réduction relative du risque\** (RRR) ;
- le bénéfice attendu du traitement qui peut s'exprimer par le *bénéfice absolu\** (correspondant à l'incidence cumulée d'un événement cardio-vasculaire sur un intervalle de temps donné dans une population traitée par comparaison à une population non traitée) ou le *bénéfice relatif\** (mesuré par le rapport du risque de

l'événement considéré dans le groupe contrôle sur le risque de l'événement considéré dans le groupe traité) ;

- le *nombre de sujets à traiter\** (NST) qui correspond au nombre minimum de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire sur une durée de temps donnée ;
- l'*odds ratio\** (OR) qui mesure la force de l'association entre un ou plusieurs facteurs de risque et un événement cardio-vasculaire (il est une bonne approximation du risque relatif lorsque le RCV global est < 10 %).

**Tableau 8.** Les différents indicateurs de présentation du bénéfice attendu d'une intervention.

Indicateurs de présentation	Mode de calcul
Risque relatif (RR)	$[RA / RA_{\text{de réf}}]$
Réduction relative du risque (RRR)	$[1 - RR]$
Réduction absolue du risque (RAR)	$[RA_{\text{de réf}} - RA]$
Nombre de sujets à traiter (NST)	$[1 / RAR]$ ou $[1 / (RA_{\text{de réf}} \times RRR)]$
Odds ratio (OR)	$[(RA / 1 - RA) / (RA_{\text{de réf}} / 1 - RA_{\text{de réf}})]$

$RA_{\text{de réf}}$  = risque cardio-vasculaire global de référence de la population à laquelle appartient le patient.

## I.5. Les facteurs de risque cardio-vasculaire

### I.5.1. Définition

Un facteur de risque cardio-vasculaire (FdeRCV) peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire donné. Pour qu'un critère soit retenu comme facteur de risque (12), il faut que son association avec la pathologie soit statistiquement forte, graduelle et cohérente dans le temps, observée de manière similaire dans l'ensemble des études épidémiologiques qui ont étudié cette association et dans des populations différentes, et indépendante d'un autre facteur de risque. Cette association persiste lorsque les autres facteurs de risque sont pris en compte (analyse multivariée).

### I.5.2. Facteurs de risque majeurs, prédisposants et discutés

Les recommandations européennes et américaines (13-15) identifient 3 groupes de facteurs de risque cardio-vasculaire classés selon leur degré d'imputabilité (lien de causalité) (*tableau 9*). L'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète ont été identifiés, avec le tabagisme, comme les principaux FdeRCV. L'obésité, la sédentarité et les facteurs psychosociaux comme la précarité sont considérés comme des FdeRCV prédisposants et doivent être pris en compte dans une démarche de prévention primaire de l'hypertension artérielle, du diabète et des dyslipidémies. Ces facteurs de risque peuvent être modifiables, c'est-à-dire qu'il est possible d'agir sur leur niveau, ce qui les rend accessibles à des tentatives de prévention. Certains facteurs de risques ne sont pas modifiables comme l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire.

Dans le rapport sur la santé dans le monde en 2002 (16), l'OMS identifie comme facteurs de risque majeurs pour la santé, c'est-à-dire comme ayant une part attribuable élevée dans la mortalité prématurée (*tableau 10*), les facteurs de risque suivants : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la surcharge pondérale et la sédentarité.



**Tableau 9.** Les différents facteurs de risque cardio-vasculaire identifiés d'après Grundy *et al.*, 1999 (13).

Lien de causalité	Facteur de risque identifié	Impact du facteur de risque
Facteurs de risque <b>majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabagisme</li> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Élévation du cholestérol total</li> <li>- Élévation du LDL-cholestérol</li> <li>- Diminution du HDL-cholestérol</li> <li>- Diabète de type 2</li> <li>- Âge</li> </ul>	- Effet multiplicateur du risque cardio-vasculaire indépendamment des autres facteurs de risque
Facteurs de risque <b>prédisposants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité androïde</li> <li>- Sédentarité</li> <li>- Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (H &lt; 55 ans, F &lt; 65 ans)</li> <li>- Origine géographique</li> <li>- Précarité</li> <li>- Ménopause</li> </ul>	- Effet potentialisateur lorsqu'ils sont associés aux facteurs de risque majeurs
Facteurs de risque <b>discutés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation des triglycérides</li> <li>- Lipoprotéines LDL petites et denses</li> <li>- Élévation de l'homocystéine</li> <li>- Élévation de la lipoprotéine A</li> <li>- Facteurs prothrombotiques (fibrinogène, inhibiteur de l'activateur du plasminogène)</li> <li>- Marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6)</li> <li>- Facteurs génétiques</li> <li>- Facteurs infectieux (<i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, cytomégalovirus)</li> </ul>	- Associé à un risque augmenté de maladie cardio-vasculaire (coronarienne et/ou vasculaire cérébrale) mais le degré d'imputabilité est méconnu

(H) = homme ; F = femme ; CRP = *C reactive protein* ; IL-6 = interleukine 6 ; LDL = *low density lipoproteins cholesterol* .

**Tableau 10.** Mortalité attribuable par facteur de risque en 2000, dans les pays développés\* d'après l'OMS, 2002 (16).

Facteur de risque	Hommes*	Femmes*
- Tabagisme	26,3	9,3
- Hypertension	20,1	23,9
- Hypercholestérolémie	14,5	17,6
- Surcharge pondérale	9,6	11,5
- Apport insuffisant en fruits et légumes	7,6	7,4
- Sédentarité	6,0	6,7

(¥) = Les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre total de décès en 2000 chez les hommes (n = 6 890 000) ou chez les femmes (n = 6 601 000) ; (\*) = Europe, Canada, États-Unis, Cuba, Australie, Japon, Nouvelle-Zélande, Singapour.

### 1.5.3. Place des nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaire

L'influence de facteurs de risque, qui n'ont pas été pris en compte dans les modèles de risque, a été étudiée : facteurs thrombogéniques, homocystéine, marqueurs de l'inflammation, marqueurs de l'infection, facteurs génétiques, autres marqueurs d'origine cardiaque. Une revue non systématique de l'effet des différents facteurs métaboliques ou marqueurs de risque est résumée dans le *tableau 11* ci-après à partir de la revue de Wood (14) et de méta-analyses de qualité méthodologique variable. Ces études sont peu concluantes et l'étude de la place des nouveaux FdeRCV dans les modèles de risque reste expérimentale.

- Les recommandations de l'*American College of Cardiology* et de la *Joint European Societies Task Force* (13,15) suggèrent que si certains des nouveaux FdeRCV semblent associés à un risque accru de maladies coronariennes, l'intensité de l'association (lien de causalité) est méconnue.
- Les recommandations de la 3<sup>e</sup> *Joint European Societies Task Force* publiées en 2003 (15) restent assez vagues en ce qui concerne la place des nouveaux FdeRCV dans l'estimation du risque cardio-vasculaire en prévention primaire : «Le risque cardio-vasculaire peut être plus élevé que celui donné par les abaques du modèle SCORE, chez les sujets avec un cholestérol-HDL bas, des triglycérides élevés, une intolérance au glucose, des niveaux élevés de protéine C-réactive, fibrinogène et homocystéine, apolipoprotéine B ou Lp(a) chez les sujets présentant une athérosclérose (diagnostiquée par scanner ou échographie) ou ayant un risque familial élevé de maladie cardio-vasculaire ou enfin chez les sujets obèses et/ou sédentaires. »
- Un travail conduit à partir des données de l'étude ARIC a étudié l'effet, sur les performances de discrimination d'un modèle, de la soustraction d'un facteur « traditionnel » (pression artérielle, cholestérol, HDL-cholestérol, tabac, diabète) et celui de l'addition d'un nouveau FdeRCV (épaisseur de l'intima-média, HVG, fibrinogène, lipoprotéine Lp(a), facteur VII). Les auteurs de ce travail concluaient à un gain de prédictivité substantiel (davantage pour les hommes que pour les femmes), mais qui restait faible et ne concernait que les sujets à haut risque cardio-vasculaire (17).

**Tableau 11.** Résultats des études publiées sur les nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Facteur de risque	Résultats des études publiées
<b>Facteurs thrombogéniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une méta-analyse de qualité méthodologique moyenne (critères de sélection des études peu détaillés, absence d'étude d'hétérogénéité, variabilité des méthodes de mesure et des critères de jugement) a analysé les études prospectives publiées sur les facteurs thrombogéniques (18). Elle suggère que l'augmentation du fibrinogène plasmatique serait liée de manière indépendante au risque d'accident coronarien (OR compris entre 2 et 4). Cette augmentation est associée au tabagisme, à un faible niveau d'activité physique et à une triglycéridémie basse.</li> <li>- Des polymorphismes du gène bêta-fibrinogène ont été associés à un risque coronarien élevé.</li> <li>- L'effet prédictif d'autres facteurs de coagulation (facteur VII, inhibiteur-I de l'activateur du plasminogène ou PAI-I) est plus controversé.</li> </ul>
<b>Homocystéine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les études de cohortes (19) sont peu concluantes et comportent des faiblesses méthodologiques (groupe de référence constitué par des sujets ayant une homocystéinémie &lt; 95<sup>e</sup> percentile). Elles suggèrent qu'une hyperhomocystéinémie<sup>§</sup> modérée pourrait être un facteur de risque indépendant des risques d'accident coronarien, d'accident vasculaire cérébral et d'accident vasculaire périphérique (13-47 % des sujets atteints d'une athérosclérose symptomatique auraient une hyperhomocystéinémie).</li> <li>- Une méta-analyse (20) des essais contrôlés randomisés ayant évalué l'effet d'un apport quotidien de 0,5-5 mg d'acide folique rapporte une réduction d'homocystéinémie de 25 % (IC<sub>95</sub> % = 23-28 %, p &lt; 0,001). Cet effet est d'autant plus important que l'homocystéinémie initiale est élevée et que la concentration sérique en folates est basse.</li> <li>- Aucun effet de la réduction des taux d'homocystéinémie n'a encore été démontré sur l'incidence d'événements cardio-vasculaires (21,22), mais plusieurs essais sont en cours (23,24).</li> </ul>
<b>Marqueurs infectieux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Certaines infections chroniques ont été mises en cause dans la genèse de l'athérosclérose, notamment les infections à <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, et cytomégalovirus.</li> <li>- Les études publiées ne mettent pas en évidence un lien de cause à effet entre ces infections et un risque cardio-vasculaire (26).</li> </ul>

**Tableau 11 (suite.)** Résultats des études publiées sur les nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Facteur de risque	Résultats des études publiées
<b>Marqueurs de l'inflammation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'élévation de la protéine C-réactive (CRP) pourrait être un facteur de risque indépendant des risques d'accident coronarien, vasculaire cérébral et vasculaire périphérique.</li> <li>- Les différentes études prospectives ayant fait l'objet d'une méta-analyse de bonne qualité méthodologique ont montré un rapport de risque de 2 (IC<sub>95%</sub> = 1,6-2,5) entre les sujets du premier tiers et ceux du dernier tiers de la distribution de la CRP dans la population générale, après ajustement pour les principaux facteurs de risque (25).</li> <li>- Les autres marqueurs de l'inflammation étudiés sont la protéine sérique amyloïde A, la leucocytémie et l'albuminémie. Ces facteurs étaient significativement associés à une augmentation de la CRP et au risque d'accident coronarien avec des rapports de risque inférieurs à 2 (25).</li> </ul>
<b>Marqueurs d'origine cardiaque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des facteurs cardiaques sont en cours d'étude : variabilité de la pulsatilité cardiaque (27) et marqueurs échographiques de l'hypertrophie ventriculaire gauche (28), de l'intima-média carotidienne ou de la rigidité aortique (29,30).</li> <li>- Dans ces études, conduites pour la plupart chez des patients hypertendus, les risques relatifs associant ces facteurs aux risques d'accident coronarien et/ou vasculaire cérébral se situent généralement autour de 2.</li> <li>- Les marqueurs tels que l'épaisseur de l'intima-média carotidienne ou l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou encore la détection par résonance magnétique nucléaire (IRM) ou par scanner de plaques d'athérome sur les parois artérielles, sont également mentionnés comme pouvant être inclus dans des « modèles plus sophistiqués pour l'évaluation du risque ».</li> </ul>
<b>Facteurs génétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'hypothèse de l'influence de facteurs génétiques sur le développement de maladies cardio-vasculaires est basée sur les observations cliniques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire ou ayant un génotype prédisposant (hypercholestérolémie familiale de type II). Mais la composante génétique du risque cardio-vasculaire est plurifactorielle et encore mal comprise.</li> <li>- Pour un sujet donné, le <i>risque relatif</i>* d'être génétiquement prédisposé à exprimer un facteur de risque, s'il a un parent du 1<sup>er</sup> degré atteint de ce facteur, est de 2 en ce qui concerne l'hypertension artérielle et de 3 pour le diabète de type 2. Ce risque relatif reflète l'influence de la prédisposition génétique, mais aussi celle de facteurs environnementaux communs aux membres d'une même famille (31). Des travaux de recherche sont en cours (14).</li> </ul>

(§) = les valeurs seuil de « normalité » de l'homocystéinémie ne sont pas standardisées et sont le plus souvent définies à partir du 95<sup>e</sup> percentile d'une population de sujets sains. On considère qu'une hyperhomocystéinémie minime à modérée est comprise entre 16 et 100 µmol/l, sévère est > 100 µmol/l. Une homocystéinémie élevée parfois observée dans la population générale présumée saine pourrait être consécutive à une carence en folates et vitamine B12.

## II. IMPACT DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES EN TERMES DE SANTÉ PUBLIQUE

### II.1. Introduction

Du fait de l'allongement de la durée de la vie, on pourrait s'attendre à ce que la mortalité cardio-vasculaire augmente progressivement. Or depuis 1970, on observe en France (32) une diminution de la mortalité cardio-vasculaire (- 11 % tous âges confondus et -15 % chez les moins de 75 ans). La morbidité déclarée liée aux maladies cardio-vasculaires a été cependant multipliée par trois en 20 ans. En 2001, les prises en charge en affection de longue durée (ALD) des maladies cardio-vasculaires (accident vasculaire invalidant, artériopathie chronique évolutive avec manifestations cliniques ischémiques, infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, hypertension artérielle sévère, insuffisance cardiaque grave) concernaient 31 % des hommes et 17 % des femmes âgés de 25 à 64 ans. Au-delà de 65 ans, 35 % des causes de décès, 16 % des hospitalisations, 41 % des admissions en ALD et 71 % des causes de morbidité déclarée étaient liées à une maladie cardio-vasculaire (33).

Le montant des remboursements des médicaments à visée cardio-vasculaire était de 3,9 milliards d'euros en 2002 (montant présenté au remboursement pour le régime général de l'assurance maladie, hors sections locales mutualistes), ce qui correspondait à 25 % des dépenses de santé et 17 % de la totalité des médicaments prescrits (34).

## **II.2. Rappel des principales données épidémiologiques et économiques**

### II.2.1. Objectif du rappel des données

La présentation des données épidémiologiques sur les maladies cardio-vasculaires a pour objet de rappeler leur importance en France, et plus particulièrement des maladies liées à l'athérosclérose (principalement les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires) par rapport aux autres causes de morbi-mortalité. Les études épidémiologiques de cohortes et les essais contrôlés randomisés publiés dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire ayant été conduits à partir de données nord-américaines ou européennes, dans la perspective d'utiliser leurs résultats pour les appliquer à une population française, il est important de connaître les différences épidémiologiques qui existent entre la France, les autres pays d'Europe et les États-Unis.

### II.2.2. Origine et limites des données

#### — *Données épidémiologiques*

L'impact en termes de santé publique des maladies cardio-vasculaires peut être évalué en prenant en compte les données sur la mortalité et la morbidité elle-même estimée par différentes sources de données comme les hospitalisations, les recours aux soins de ville, les admissions en affection longue durée (ALD), des enquêtes sur la morbidité déclarée et les registres :

- les données de morbidité proviennent des registres MONICA (données 1999) (35) qui recensent l'ensemble des événements coronariens aigus survenant chez les sujets âgés de 35 à 64 ans dans 3 régions françaises (le Nord [Lille], le Bas-Rhin [Strasbourg] et la Haute-Garonne [Toulouse]) et des enquêtes de santé protection sociale du CreDES (morbidité déclarée, données 2000) ;
- les données sur les recours aux soins de ville proviennent des enquêtes permanentes sur la prescription médicale d'IMS-Health exploitées par le CreDES ; les données d'hospitalisations proviennent du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI, données 2001) exploité par la Drees ;
- les données sur les ALD (données 2001) proviennent de la Cnamts ;
- les données de mortalité proviennent du fichier des causes médicales de décès géré par le CépiDc de l'Inserm (données 1999).

Les données épidémiologiques proviennent également des rapports publiés par le CreDES (36) en 2004, par le HCSP (32) en 2002 et par le GTNDO (7) en 2003.

#### — *Données économiques*

Les comptes de la santé permettent de reconstituer la dépense nationale totale qui a été analysée en 1998 par le CreDES (6) par groupes de pathologies selon la classification internationale des maladies (CIM-10). Ils utilisent différentes sources de données comme le PMSI, des données d'études du CreDES, de l'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) d'IMS-Health et de l'enquête CCAM (classification commune des actes médicaux de la Cnamts). Les limites de ces données sont à imputer aux carences respectives des différentes sources de données, à la procédure de rattachement appliquée aux consommations qui est par nature empreinte de subjectivité et à l'utilisation du seul diagnostic principal pour définir les clés de répartition des soins hospitaliers. Il en résulte

une impossibilité de relier les consommations consécutives aux complications d'une maladie et de définir au sens médico-économique strict un coût par pathologie. Ces données peuvent néanmoins être utilisées à titre indicatif, comme un état des lieux de la répartition de la dépense de santé.

### II.3. Les maladies cardio-vasculaires

#### II.3.1. Les maladies coronariennes

##### — *Données épidémiologiques*

Les maladies coronariennes (angor, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique chronique) ont été responsables en 1999 de 45 000 décès, soit un peu moins d'un tiers des décès par maladies cardio-vasculaires et 8 % de l'ensemble des décès (37). L'incidence des maladies coronariennes est en diminution du fait de la meilleure prise en charge des patients, des facteurs de risque et de l'augmentation de l'efficacité des traitements. Cette pathologie concerne une population à forte prédominance masculine (70 % des hospitalisations pour maladies cardio-vasculaires) et le nombre maximal d'hospitalisations se situe dans la tranche d'âge de 75-84 ans.

Le nombre de décès par maladie coronarienne a également diminué depuis 1993, si on analyse les données des trois registres MONICA français confondus (Haute-Garonne, Bas-Rhin, communauté urbaine de Lille), mais en fait il existe de grandes différences inter-régionales malgré le vieillissement de la population. Le recul des taux standardisés de décès entre 1989 et 1998 était de 18 % chez l'homme et 24 % chez la femme. Les actions de prévention des facteurs de risque, l'augmentation de l'efficacité des thérapeutiques, l'amélioration de la prise en charge des patients ont contribué à cette diminution (38). La mortalité observée au cours de l'angor stable était de 1 à 2 % par an, et atteignait 10 à 15 % dans les 3 ans qui suivent un infarctus. En 1999 la mortalité prématurée (avant 65 ans) touchait 26 % des patients atteints de maladie coronarienne.

##### — *Coût des maladies coronariennes*

En 2001, la pathologie coronarienne était responsable en France de 298 000 hospitalisations (42 % pour angor, 31 % pour infarctus du myocarde), ce qui était égal à 22 % des hospitalisations pour maladie cardio-vasculaire et 2 % des hospitalisations totales (33).

#### II.3.2. Les maladies vasculaires cérébrales

##### — *Données épidémiologiques*

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et une cause majeure de dépression. Les accidents ischémiques seraient quatre fois plus fréquents que les accidents hémorragiques. Les facteurs de risque identifiés sont l'HTA, le diabète, le tabac, les dyslipidémies, l'obésité et l'alcool. Les données issues des registres français et européens (39) permettent d'estimer l'incidence des AVC (*de novo* + récurrences) comprise entre 120 000 et 150 000 par an. Parmi ces sujets 30 000 vont décéder dans les mois qui suivent [la mortalité par AVC en France avant 75 ans (taux standardisés par âge de 0-75 ans) était de 5,5 pour 100 000 habitants en 1999 (32)], 60 000 vont garder un handicap de sévérité variable et 3 000 vont récupérer sans séquelles (39). Parmi les sujets ayant survécu à leur AVC, 50 % vont développer une dépression dans l'année, 25 % seront déments dans les 5 ans et 40 % reprendront leur activité professionnelle antérieure.

— *Coût des maladies vasculaires cérébrales*

Le coût de prise en charge (40) d'un patient ayant présenté un AVC a été estimé (dans une modélisation sur 5 ans) compris entre 30 983 et 34 638 euros selon le lieu d'hospitalisation (unité conventionnelle, unité neuro-vasculaire). Sous cette hypothèse, les auteurs ont estimé que le coût total de prise en charge pendant 5 ans des 120 000 patients présentant chaque année un AVC (incidence estimée) était de 3,7-4,2 milliards d'euros.

Le nombre de séjours imputables aux pathologies vasculaires cérébrales dépassait les 125 000 en 2001, et le nombre d'admissions en ALD était de 29 500 (33).

## II.4. Mortalité cardio-vasculaire

### II.4.1. Facteurs influençant la mortalité cardio-vasculaire

— *Influence de l'âge sur la mortalité*

La mortalité liée aux événements coronariens sévères et vasculaires cérébraux augmente avec l'âge (*tableau 12*). Le rapport publié par le GTNDO en 2003 (7) précisait qu'en 1998, dans la classe d'âge des personnes âgées de plus de 75 ans (soit 8 % de la population française, c'est-à-dire 4,5 millions), 40 % des causes de décès et 44 % des pathologies déclarées étaient liés à une maladie cardio-vasculaire. De même l'incidence des AVC double par tranche de 10 ans entre 45 et 65 ans et par tranche de 5 ans après 65 ans (7).

**Tableau 12.** Mortalité par maladie cardio-vasculaire par classe d'âge en France (taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants).

	15-44 ans		45-74 ans		> 75 ans	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
- Cardiopathies ischémiques	5,2	NP	129	31	944	559
- Maladies vasculaires cérébrales	3,1	2,0	62	31	847	689

Source : données 1997 rapportées dans le rapport publié en 2002 par le HCSP (32) ; NP = données non précisées.

— *Influence du sexe sur la mortalité*

L'incidence des décès liés aux maladies cardio-vasculaires varie avec le sexe (*tableau 13*). Ainsi, on observe une prédominance masculine des maladies vasculaires cérébrales et des cardiopathies ischémiques chez les 35-64 ans. Le taux de mortalité par AVC ou par infarctus du myocarde est respectivement 1,5 fois et 3 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme (32).

**Tableau 13.** Taux annuels moyens de décès chez les hommes et les femmes âgés de 35-64 ans d'après Ferrieres, 2002 (41).

Taux annuels moyens de mortalité par maladie coronarienne (pour 100 000)*	Hommes	Femmes
- Statistiques officielles issues du recensement des certificats de décès §	53-89	9-17
- Données du projet MONICA	91-172	22-44

(\*) = l'intervalle correspond à la valeur la plus basse et la valeur la plus haute entre Lille, Toulouse et Stasbourg ; (§) = le décalage observé entre les données issues des certificats de décès et celles du registre MONICA serait liée au mode de remplissage des certificats de décès (42).

— *Gradient Nord-Sud de morbi-mortalité*

La mortalité par maladie cardio-vasculaire diffère en France en fonction des régions, en particulier entre les régions du Nord et du Sud. Ces disparités régionales ont été mises en évidence entre autres grâce aux données du registre MONICA qui montrent une variation du taux d'incidence et de décès par infarctus du myocarde entre la Haute-Garonne, le Bas-

Rhin, et la communauté urbaine de Lille : chez les hommes comme chez les femmes, la mortalité est plus élevée à Lille qu'à Toulouse (43). De même un gradient Nord-Sud a été observé dans le cadre de la cohorte GAZEL qui suit depuis 1989 18 000 sujets âgés de 35 à 70 ans (employés de la compagnie Électricité-Gaz de France) pour l'HTA et l'hypercholestérolémie (44). On ne sait pas si ces disparités sont d'origine génétique ou environnementale (32).

#### II.4.2. Comparaison des données épidémiologiques françaises et européennes

Si on compare les taux de mortalité spécifiques nationaux avec ceux des autres pays européens (la comparabilité des données entre les différents pays étant assurée par une standardisation des taux sur l'âge d'une population européenne de référence (WHO/Europe HFA Database, juin 2002, [http://www.who.dk/InformationSources/Data/20011017\\_1](http://www.who.dk/InformationSources/Data/20011017_1)), la France est l'un des pays pour lesquels la prévalence des maladies cardio-vasculaires est la plus faible. Comme pour la France, un gradient de prévalence Nord-Sud et Est-Ouest est également observé en Europe (*tableau 14*) pour les cardiopathies ischémiques chez les sujets âgés de 35 à 64 ans (ce gradient n'est pas observé pour les maladies vasculaires cérébrales). Cette hétérogénéité géographique n'est qu'en partie expliquée par la distribution des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques (tabac, hypercholestérolémie, HTA, diabète), ou par les facteurs génétiques (45).

**Tableau 14.** Taux spécifiques standardisés de décès par maladies cardio-vasculaires (pour 100 000 décès, âge ou sexe confondus) dans différents pays européens.

Pays	Cardiopathies ischémiques	Maladies vasculaires cérébrales	Maladies cardio-vasculaires
- France	50.2	41.4	173.6
- Espagne	70.1	62.0	216.9
- Italie	78.4	65.9	244.2
- Pays-Bas	91.3	58.0	239.9
- Norvège	125.8	62.1	264.5
- Suède	131.7	59.7	266.7
- Royaume-Uni	135.4	63.4	307.2
- Allemagne	150.0	66.6	274.8
- Union européenne (15 pays)	103.3	64.7	257.8

Source : données 1999 WHO/Europe HFA Database, juin 2002, [http://www.who.dk/InformationSources/Data/20011017\\_1](http://www.who.dk/InformationSources/Data/20011017_1)

## II.5. Les facteurs de risque cardio-vasculaire

*Dans ce rapport nous n'avons pas présenté les études évaluant l'efficacité des traitements (médicamenteux ou non) de chacun des facteurs de risque cardio-vasculaire. Ces études doivent être analysées au cours de l'actualisation des recommandations de la prise en charge de ces facteurs de risque.*

### II.5.1. L'hypertension artérielle

#### — Données épidémiologiques

En France, l'HTA touche environ 7 millions de personnes. Elle était, en 1998, déclarée par 1 sujet sur 4 âgé de 45-75 ans, tous sexes confondus, et donnait lieu à une prise en charge en médecine ambulatoire relativement importante puisqu'1 consultation sur 5 correspondait à ce motif de consultation (32). La fréquence de l'hypertension artérielle augmente avec

l'âge (46), avec un plateau après 60 ans (40 %). La proportion de sujets traités augmente avec l'âge, mais reste inférieure à la proportion de sujets hypertendus non traités. Une étude française (47) réalisée auprès de 89 983 hommes (dont 67 % avaient une hypertension artérielle) a montré que le risque de décès par maladie cardio-vasculaire (selon la classification internationale des maladies ou [CIM 9] en usage à l'époque) chez les sujets hypertendus sans aucun autre facteur de risque augmentait de manière linéaire avec l'âge. L'impact de facteurs de risque comme le tabagisme ou l'hypercholestérolémie était plus élevé chez les sujets de moins de 55 ans. Le risque de décès par maladie cardio-vasculaire augmentait avec le nombre de facteurs de risque associés à l'hypertension artérielle. Par comparaison avec les sujets sans hypertension artérielle, les sujets hypertendus avaient un risque de décès 5 fois plus important lorsqu'ils présentaient 1-2 facteurs de risque associés à l'hypertension artérielle et 15 fois plus élevé s'ils présentaient plus de 2 facteurs de risque.

— *Coût de l'hypertension artérielle*

L'hypertension artérielle génère en 2000 en France la prescription de médicaments antihypertenseurs à hauteur de 1,4 milliards d'euros par an (48). Environ 500 000 malades atteints d'hypertension artérielle sévère étaient pris en charge à 100 % (49).

Le coût lié à la prescription d'antihypertenseurs (système rénine-angiotensine, antagonistes calciques, bêtabloquants, diurétiques et autres types d'antihypertenseurs, dérivés nitrés et autres thérapeutiques coronariennes) était estimé en 2002 à 2,08 milliards d'euros (34).

## II.5.2. Les dyslipidémies

— *Données épidémiologiques*

Le rapport publié en 2002 par le HCSP rapportait que parmi les pathologies les plus fréquemment déclarées en 1998, les troubles du métabolisme des lipides concernaient 16 % de la population française (32). Les troubles lipidiques touchaient pratiquement le quart de la population des sujets âgés de plus de 64 ans (33), et concernaient 10 % des motifs de consultation chez les personnes âgées de 45-75 ans et 6% chez les plus de 75 ans. Après 55 ans, la découverte d'une hypercholestérolémie non traitée était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (46). Le nombre de sujets chez lesquels une hypercholestérolémie non traitée était diagnostiquée augmentait avec l'âge des sujets. Cette augmentation atteignait un plateau à partir de 55 ans (16 %) chez les femmes et entre 45 et 49 ans (12 %) chez les hommes.

— *Coût des dyslipidémies*

En France, entre 1988 et 1999, la vente des hypolipémiants a augmenté au rythme de 20 % par an en moyenne (50). En 2002, elle totalisait 1 milliard d'euros et concernait une population de 5 millions de personnes traitées (50). En 2003, le montant des remboursements pour cette classe pharmacologique était estimé à 9,7 milliards d'euros pour le régime général, soit environ 26 % de la totalité des médicaments remboursés (34). Le coût de remboursement des statines était de 790 millions d'euros en 2002.

## II.5.3. Le diabète de type 2

— *Données épidémiologiques*

L'hyperglycémie non traitée est rare avant 45 ans (46). Elle augmente ensuite avec l'âge, passant de 2,5 % dans la tranche d'âge 45-49 ans à 6% chez les plus de 65 ans. Sa fréquence est toujours supérieure à celle des hyperglycémies traitées. Une étude réalisée au cours du premier trimestre 1999 sur la base des données de remboursement de



l'assurance maladie a estimé la prévalence du diabète en France à 3,1 % (8 % chez les sujets de plus de 65 ans) (51), dont 86 % concernaient le diabète de type 2 (52). Le nombre de patients pour lesquels le diabète est traité par mesures hygiéno-diététiques seules a été évalué à 1 cas pour 10 patients traités médicalement (53).

— *Coût du diabète*

Peu de données françaises exploitables sur le coût du diabète ont été identifiées. Le coût total de la consommation médicale a été évalué en 1998 à 4,9 milliards d'euros, soit 5 % des dépenses d'assurance maladie pour le régime général (54). Les coûts spécifiques des complications liées au diabète sont peu documentés en France, les études sont hétérogènes et difficilement comparables. Le diabète serait, selon la méthode des ratios de coûts induits, à l'origine de 30 % des dépenses associées aux troubles visuels, 20 % des dépenses liées aux maladies cardio-vasculaires, 5 % du coût des complications vasculaires cérébrales (55).

#### II.5.4. Le tabagisme

— *Données épidémiologiques*

D'après l'étude EROPP 2002 (enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies) (56) près de 12 millions de personnes parmi les 18-75 ans sont des fumeurs réguliers (*i.e.* 33 % des hommes, 26 % des femmes). Le tabagisme débute entre 13 et 14 ans chez les filles et les garçons (données de l'étude Escapad 2000-2002) (57) et chez les jeunes de 18-25 ans la prévalence du tabagisme atteint 50 % (50-70 % chez les sujets en situation de précarité) (46). Après 25 ans, le pourcentage de fumeurs par classe d'âge (hommes et femmes confondus) est de 37 % chez les 25-39 ans, 26 % chez les 40-64 ans et 7 % chez les plus de 65 ans (36). Le nombre moyen de cigarettes fumées par jour augmente jusqu'à 40-49 ans pour atteindre 13,3 et 19,5 par jour. Après 60 ans la consommation de tabac devient faible (< 15 %).

Le tabagisme potentialise l'impact des autres FdeRCV associés : ainsi chez le diabétique fumeur, le risque relatif de mortalité est de 2,2 (IC<sub>95 %</sub> = 1,4-3,4) par rapport aux diabétiques non fumeurs, il est de 1,9 (1,3-2,9) pour l'infarctus du myocarde (3). La mortalité par maladie cardio-vasculaire liée au tabagisme était estimée en 1998 à 40 % chez l'homme et 11 % chez la femme (58).

— *Coût du tabagisme*

Une évaluation des coûts hospitaliers (Drees données 1996) avec et sans acte opératoire imputables au tabac et liés aux maladies cardio-vasculaires était compris entre 400 millions d'euros et 1,2 milliard d'euros (59).

### III. ANALYSE CRITIQUE DE DIFFÉRENTES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

#### III.1. Hétérogénéité des recommandations françaises

Les différentes recommandations de l'Anaes et de l'Afssaps en matière de dépistage et de prise en charge des FdeRCV (diabète, dyslipidémie et hypertension) divergent sur les points suivants :

- la définition et le nombre de facteurs de risque à prendre en compte pour évaluer le RCV global ;
- la stratification du risque cardio-vasculaire et en particulier la définition des différents niveaux de risque (faible, modéré, élevé) en fonction du nombre de facteurs de risque ;

- l'approche par facteur de risque, bien que globalement cohérente, aboutit parfois à des différences d'estimation du risque cardio-vasculaire.

Les données mises en parallèle dans le *tableau 15* comparent les définitions utilisées dans trois des recommandations publiées en 2000 sur la prise en charge de l'hypertension artérielle (4), la prise en charge d'une dyslipidémie (60), le dépistage d'une dyslipidémie (2). Le détail de ces recommandations est présenté en annexe 2, *tableaux 30-32*). La définition d'une dyslipidémie (HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l ou LDL-cholestérolémie > 1,9 g/l) dans la recommandation publiée par l'Anaes (4) ne correspond pas à celle donnée dans la recommandation publiée par l'Afssaps (60), où l'hypo-HDL-cholestérolémie et l'hyper-LDL-cholestérolémie constituent deux facteurs de risque indépendants et les seuils d'hyper-LDL-cholestérolémie varient en fonction du nombre de facteurs de risque associés.

**Tableau 15.** Méthodes de stratification du RCV global extraites des recommandations françaises pour le dépistage et la prise en charge thérapeutique des différents FdeRCV.

	Dépistage d'une dyslipidémie (2)	Prise en charge de l'HTA (4)	Prise en charge d'une dyslipidémie (60)
<b>Liste des facteurs de risque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- H &gt; 45 ans</li> <li>- F &gt; 55 ans ou ménopausée</li> <li>- ATCD familial de maladie coronarienne précoce (parent du 1<sup>er</sup> degré : H &lt; 55 ans ou F &lt; 65 ans) ou d'AOMI quel que soit l'âge</li> <li>- Tabagisme en cours</li> <li>- HTA permanente</li> <li>- Diabète type 2</li> <li>- IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> ou obésité androïde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- H &gt; 45 ans</li> <li>- F &gt; 55 ans ou ménopausée</li> <li>- ATCD familial de maladie cardio-vasculaire précoce (parent du 1<sup>er</sup> degré : H &lt; 55 ans ou F &lt; 65 ans)</li> <li>- Tabagisme,</li> <li>- Diabète</li> <li>- HDL-chol. &lt; 0,35 g/l ou LDL-chol. &gt; 1,9 g/l</li> <li>- Alcoolisme</li> <li>- Catégories à risque particulier</li> <li>- Sédentarité</li> <li>- Obésité androïde</li> <li>- Atteinte d'un organe cible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- H &gt; 45 ans</li> <li>- F &gt; 55 ans ou ménopausée</li> <li>- ATCD familial d'IDM ou de mort subite (parent du 1<sup>er</sup> degré : H &lt; 55 ans ou F &lt; 65 ans)</li> <li>- Tabagisme en cours</li> <li>- HTA permanente</li> <li>- Diabète sucré type 2</li> <li>- HDL-chol. &lt; 0,35g/l quel que soit le sexe (taux de HDL-chol. considéré comme protecteur = 0,6 g/l)</li> </ul>
<b>Définition du niveau de RCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Haut risque</i> = au moins 1 FdeRCV (en dehors de la dyslipidémie)</li> <li>- <i>Bas risque</i> = aucun FdeRCV associé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Groupe A</i> : pas d'autre FdeRCV (en dehors de l'HTA)</li> <li>- <i>Groupe B</i> : 1-2 FdeRCV</li> <li>- <i>Groupe C</i> : 3 ou plus FdeRCV, ou atteinte d'un organe cible, ou diabète</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujet sans autre FdeRCV (en dehors du LDL-chol.)</li> <li>- 1 autre FdeRCV</li> <li>- 2 autres FdeRCV</li> <li>- &gt; 2 autres FdeRCV ou maladie coronarienne</li> </ul>

ATCD = antécédent ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; F = femme ; FdeRCV = facteur de risque cardio-vasculaire ; H = homme ; HDL-chol. = cholestérol HDL ; HTA = hypertension artérielle ; IDM = infarctus du myocarde ; IMC = index de masse corporelle ; LDL-chol. = cholestérol LDL.

Dans le *tableau 16* les valeurs de RCV global estimées selon les méthodes proposées dans les recommandations françaises sont comparées à celles calculées par l'équation de Framingham (61).

- Pour un homme de 60 ans (*tableau 16*, ligne H5), le RCV global calculé selon l'équation de Framingham est de 26 %, alors qu'on décompte 2 facteurs de risque (âge et hypertension) dans la recommandation publiée par l'Anaes en 2000 sur l'hypertension artérielle (4) et 3 (âge, hypertension et dyslipidémie) dans la recommandation publiée par l'Afssaps en 2000 sur la prise en charge d'une dyslipidémie (60).
- Par comparaison, un homme de 46 ans ayant le même nombre de facteurs de risque selon la recommandation publiée par l'Afssaps en 2000 (60) a un RCV global calculé selon l'équation de Framingham de 12 %.

**Tableau 16.** Simulation de l'estimation du RCV global par différentes méthodes chez des patients sans antécédent cardio-vasculaire et avec une triglycéridémie à 0,8 g/l.

Sexe	Âge (ans)	PAS (mm Hg)	Chol. total (g/l)	HDL-chol. (g/l)	LDL-chol (g/l)	Diabète (DNID )	Tabac	RCV global calculé selon Framingham <sup>§</sup>	Somme des FdeRCV	
									HTA (4)	Dyslipidémies (60)
H <sub>1</sub>	35	120	1,8	0,37	1,27	Non	Non	2,4 (1,2)	0	0
H <sub>2</sub>	46	135	1,5	0,4	0,94	Non	Non	5,0 (1,0)	1	1
H <sub>3</sub>	46	115	1,8	0,3	1,34	Non	Oui	12,3 (2,4)	3	3
H <sub>5</sub>	46	142	2,3	0,3	1,84	Non	Non	14,3 (2,8)	3	4
H <sub>5</sub>	60	120	3	0,3	2,54	Non	Non	25,8 (2,4)	2	3
H <sub>6</sub>	66	152	2	0,35	1,49	Oui	Non	30,0 (2,2)	3	4

chol. Total = cholestérol total ; H= homme ; HDL-chol. = HDL-cholestérol ; HTA = hypertension artérielle ; PAS = pression artérielle systolique ; RCV global = risque cardio-vasculaire global ; § = RCV global à 10 ans exprimé en pourcentage et risque relatif par rapport à un sujet de même sexe, même âge sans facteurs de risque (entre parenthèses).

### III.2. Hétérogénéité des recommandations internationales

La plupart des recommandations internationales se réfèrent au concept de RCV global, cependant, le consensus est moins clair concernant la méthode d'estimation de ce risque. Les recommandations anglaises et australiennes préconisent une estimation quantitative fondée le plus souvent sur l'équation de Framingham (61), tandis que les recommandations américaines préconisent une sommation des FdeRCV.

#### III.2.1. Les recommandations de l'OMS

L'OMS a recommandé en 2002 d'associer en prévention primaire des stratégies de réduction de l'apport en sel à l'échelle de la population (par la voie d'une législation ou par des accords d'autolimitation), d'éducation sanitaire sur les risques liés à l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et la surcharge pondérale (assurée par les médias), et de prise en charge du risque de maladies cardio-vasculaires par le risque absolu (16). L'estimation du RCV global prend en compte l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle, la cholestérolémie, la pression artérielle systolique et le tabagisme. Différentes valeurs seuils de RCV global (5, 15, 25 et 35 %) ont été testées par simulation pour évaluer leur rapport coût/efficacité et définir un seuil d'intervention thérapeutique (cette dernière devant combiner une statine, un anti-agrégant plaquettaire, un diurétique et/ou un bêtabloquant, quel que soit le niveau individuel des facteurs de risque). L'OMS précisait que l'approche par le RCV global a un meilleur rapport coût/efficacité que les stratégies classiques reposant sur la prise en charge ciblée sur un facteur de risque.

#### III.2.2. Les recommandations européennes, anglaises et américaines

Les *tableaux 17* et *18* comparent à titre d'exemple les stratégies de prévention du risque cardio-vasculaire proposées dans les recommandations internationales suivantes :

- recommandations anglaises *Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice* publiées en 2000 (62) ;
- recommandations européennes de la *Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention* publiées en 2003 (15) ;
- recommandations américaines de prise en charge de l'HTA publiées en 2003 (63) et des dyslipidémies publiées en 2001 (64).

**Tableau 17.** Comparaison des recommandations internationales de traitement de l'hypertension artérielle.

Pays	Année, réf.	Méthode d'estimation du RCV global	Critères de décision thérapeutique
- Angleterre	- 2000 (62)	- Abaques <i>adaptées</i> de l'équation	<u>Cas n° 1</u>

		de Framingham (61)	- PAS = 160 ou PAD = 100 <u>Cas n° 2</u> - PAS = 140-159 et PAD = 90 à 99 et RAC <sub>10</sub> > 15 % - ou atteinte d'un organe cible
- Europe	- De Backer et al., 2003 (15)	- Abaques pour le risque de mortalité cardio-vasculaire (RCV <sub>10</sub> ) en prévention primaire, <i>adaptées</i> de l'équation de l'étude SCORE	<u>Cas n° 1</u> - PAS = 180 ou PAD = 110 <u>Cas n° 2</u> - PAS = 140-159 et PAD = 90-99 et RCV <sub>10</sub> = 5 % - ou = 5 % quand âge projeté à 60 ans - ou atteinte d'un organe cible
- États-Unis	- 2003, JNC VII (63)	- Liste de FdeRCV et atteinte d'un organe cible <sup>§</sup> , conditions de « haut RCV » défini par la notion « d'indication obligatoire »	- Pré-hypertension (PAS = 120 à 139 ou PAD = 80 à 89) avec « indication obligatoire » - HTA stade 1 (PAS 140-159 ou PAD 90-99) avec ou sans « indication obligatoire » - HTA stade 2 (PAS = 160 ou PAD = 100) avec ou sans « indication obligatoire »

§ = FdeRCV : HTA, tabagisme, obésité (IMC = 30 kg/m<sup>2</sup>), sédentarité, dyslipidémie, diabète, microalbuminurie ou taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min, âge (H > 55, F > 65 ans), antécédent familial de MCV diagnostiquée chez F < 65 ans, H < 55 ans et atteinte d'un organe cible : cardiaque (HVG, angor ou antécédent d'IDM ou revascularisation coronarienne, insuffisance cardiaque), cérébral (AVC ou AIT), IRC, atteinte artérielle périphérique, rétinopathie ;  $\phi$  = « indication obligatoire » de traitement antihypertenseur équivalant à un « haut risque » CV et définie d'après le bénéfice observé dans les essais cliniques ou rapportés dans des recommandations existantes : insuffisance cardiaque, post-infarctus, haut risque coronarien, diabète, IRC, prévention de récurrence d'AVC ; AVC = accident vasculaire cérébral ; F = femme ; FdeRCV = facteur de risque cardio-vasculaire ; H = homme ; HTA = hypertension artérielle ; IDM = infarctus du myocarde ; IRC = insuffisance rénale chronique ; MCV = maladie cardio-vasculaire ; PAD = pression artérielle diastolique (mmHg) ; PAS = pression artérielle systolique (mmHg) ; RAC<sub>10</sub> = risque d'accident coronarien à 10 ans ; RCV = risque cardio-vasculaire ; RCV = risque prédit à 10 ans ; Tt. = traitement.

#### — Comparaison des recommandations sur l'hypertension artérielle et les dyslipidémies

Les recommandations américaines en ce qui concerne l'hypertension ont récemment évolué, depuis la mise à jour du JNC VII. À la liste des FdeRCV proposée dans le JNC VI qui permettait de définir trois niveaux de risque cardio-vasculaire, le JNC VII propose d'associer la notion de « haut risque cardio-vasculaire » et « d'indication obligatoire » d'un traitement antihypertenseur (*tableau 17*). La notion « d'indication obligatoire » découle des bénéfices observés dans des essais cliniques ou rapportés dans des recommandations existantes pour l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus, le haut risque coronarien, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la prévention de récurrence d'accident vasculaire cérébral. Cependant la définition de « haut risque cardio-vasculaire » n'est pas explicitée dans la recommandation et les auteurs renvoient à ces essais pour en connaître les caractéristiques [exemple : l'indication de « haut risque coronarien » est basée sur 5 études : ALLHAT (65), HOPE (66), *the Second Australian National Blood Pressure study* (67), LIFE (68) et CONVINCENCE (69)]. Il est donc nécessaire pour appliquer ces recommandations de se reporter à la description des populations de ces études.

#### III.2.3. Comparaison des applications des recommandations

Deux études (70,71) ont mis en évidence une hétérogénéité entre les indications thérapeutiques préconisées par différentes recommandations sur les indications de traitements hypolipémiants et antihypertenseurs.

- Unwin et al. (71) ont comparé, lorsqu'on appliquait à un échantillon issu d'une enquête de population britannique les critères de 4 recommandations différentes, le pourcentage de sujets pour lesquels un traitement hypolipémiant serait recommandé. Il variait, selon les recommandations, de 3 à 22 % pour les femmes et de 5 à 37 % pour les hommes, les extrêmes correspondant respectivement soit aux recommandations de la *British Hyperlipidaemia Association* soit à celle du NCEP (*National Cholesterol Education Program*).

- Wierzbicki *et al.* (70) ont comparé différents algorithmes issus de 9 modèles ou recommandations pour la mise en œuvre d'un traitement hypolipémiant chez des patients indemnes de maladie cardio-vasculaire. Ils ont mis en évidence la grande variabilité entre les recommandations des critères de décision de traitement.

**Tableau 18.** Comparaison des recommandations internationales de traitement d'une dyslipidémie.

Pays	Année, réf.	Méthode d'estimation du RCV global	Critères de décision thérapeutique
- Angleterre	- 2000 (62)	- Abaques <i>adaptées</i> de l'équation de Framingham (61)	- Hypercholestérolémie familiale - ou chol. total = 5 mmol/l (1,95 g/l) - ou RAC <sub>10</sub> > 15 %
- Europe	- De Backer <i>et al.</i> , 2003 (15)	- Abaques pour le risque de mortalité cardio-vasculaire (RCV <sub>10</sub> ) en prévention primaire, <i>adaptées</i> de l'équation de l'étude SCORE	- Hypercholestérolémie familiale - ou RAC <sub>10</sub> > 20 % ou > 20 % quand âge projeté à 60 ans - ou chol. total = 5 mmol/l (1,95 g/l)
- États-Unis	- 2001, NCEP III (64)	- Somme des FdeRCV	<u>Cas n° 1</u> - maladie coronarienne ou athérosclérose <sup>‡</sup> - LDL-chol. = 2,6 mmol/l (1,0 g/l) <u>Cas n° 2</u> - 1 à 2 FdeRCV <sup>#</sup> - LDL-chol. = 3,3 mmol/l (1,3 g/l) <u>Cas n° 3</u> - 0 à 1 FdeRCV <sup>#</sup> - LDL-chol. = 4,1 mmol/l (1,6 g/l)

# = FdeRCV : tabagisme, HTA (PAS = 140 ou PAD = 90 ou Tt. antihypertenseur), HDL-chol. < 1 mmol/l (0,4 g/l), antécédent d'accident coronarien chez un parent du 1<sup>er</sup> degré (H < 55, F < 65 ans), âge (H = 45, F = 55 ans) ; ‡ = AOMI, anévrisme de l'aorte abdominale, sténose carotidienne symptomatique, diabète ; AIT = accident ischémique transitoire ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; chol total = cholestérol total (en g/l : multiplier par 0,39) ; FdeRCV = facteur de risque cardio-vasculaire ; LDL-chol = LDL-cholestérol (g/l = mmol/l x 0,39) ; RCV = risque cardio-vasculaire ; RCV<sub>10</sub> = risque prédict à 10 ans ; Tt. = traitement

## IV. IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LES PRATIQUES

### IV.1. Analyse de l'impact des recommandations en se plaçant du point de vue du patient

Les études d'évaluation sur l'adhésion des patients à la prévention des maladies cardio-vasculaires mettent en évidence les difficultés pour le médecin d'avoir une action éducative et de modifier sur le long terme les habitudes de vie des malades.

- Les résultats de l'étude EUROASPIRE II développée par l'*European Society of Cardiology* montraient en 2000 qu'en Europe plus de 6 mois après un événement coronarien, 60 % des patients avaient un cholestérol sanguin total > 5 mmol/l (1,9 g/l), 50 % avaient une pression artérielle supérieure à la normale, 31 % étaient toujours obèses et 21 % continuaient de fumer (72).
- L'enquête menée depuis 1999 par l'Assurance maladie en France (73,74) concernant le suivi de 10 665 malades montrait que moins de 1 malade sur 4 suivait correctement les règles hygiéno-diététiques (réduction de la consommation de sel et d'alcool, perte de poids et augmentation de l'activité physique) qui lui avaient été prescrites par son médecin traitant.
- Les études sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie menées également par l'assurance maladie entre 1999 et 2001 ont mis en évidence (51) que un patient sur 3 n'avait pas suivi de régime hypocholestérolémiant.

- Enfin, seuls 22 % des patients diabétiques suivaient les règles hygiéno-diététiques préconisées (51).

#### **IV.2. Analyse de l'impact des recommandations en se plaçant du point de vue du praticien**

Plusieurs études, dont celles réalisées par l'assurance maladie, ont montré que les pratiques médicales ne sont pas toujours en concordance avec les recommandations des agences.

##### IV.2.1. En ce qui concerne l'hypertension artérielle

- L'étude de Vaur *et al.* (75) réalisée entre 1999 et 2000 avait pour objectif d'analyser dans quelle mesure l'existence de FdeRCV modifiait les pratiques médicales de ville de prise en charge de l'hypertension artérielle. L'étude incluait 15 741 patients recrutés par 3 152 médecins. Les résultats montraient que chez les patients à haut niveau de risque cardio-vasculaire le traitement et le contrôle de la tension artérielle n'étaient pas en concordance avec les recommandations.
- Une étude réalisée en 2001 par le groupe d'épidémiologie de la société française d'HTA montrait que seuls 12 % des hommes et 33 % des femmes avaient une tension artérielle normalisée (*i.e.* < 140/90 mmHg) sous traitement (76). Des résultats similaires ont été observés lors des enquêtes de l'assurance maladie (51,73,74) qui audite depuis 1989 un échantillon de 8377 médecins (47 % des hypertendus traités et 85 % des diabétiques hypertendus avaient une pression artérielle non contrôlée).
- Une autre enquête de l'assurance maladie (73) réalisée en 2000 a montré qu'un dépistage des complications cardio-vasculaires n'était effectué que chez 30 % des patients diabétiques.
- Le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire a été étudié chez 1 449 malades âgés de moins de 75 ans hospitalisés pour une insuffisance coronarienne (77). Dans les 5 ans précédant l'hospitalisation de ces patients sans antécédents cardio-vasculaires, 41 % n'avaient pas eu de dosage sanguin des lipides et 27 % de dosage de la glycémie.

##### IV.2.2. En ce qui concerne les dyslipidémies

Un état des lieux des pratiques médicales de prise en charge des dyslipidémies a été réalisé lors d'une enquête transversale nationale de la Cnamts sur un échantillon de patients (4 083 sujets d'âge moyen de 58,8 ans) ayant débuté un traitement hypolipémiant en 2002 (34,50). Bien que la population française identifiée lors de cette enquête se caractérise par un faible niveau de risque cardio-vasculaire (6 patients sur 10 avaient un score de RCV global au maximum égal à 1 sur une échelle allant de - 1 à 6), un tiers des patients n'avaient pas eu de détermination du LDL-cholestérol avant l'instauration du traitement médicamenteux, un tiers avaient débuté un traitement malgré un taux de LDL-cholestérol inférieur aux seuils définis par l'Afssaps, et pour un tiers ces recommandations étaient respectées. Plus d'1 patient sur 2 n'avait pas suivi le régime d'une durée de 3 mois avant l'instauration du traitement médicamenteux. Un tiers des fumeurs déclaraient ne pas avoir eu, de la part du prescripteur, d'incitation à l'arrêt du tabagisme.

##### IV.2.3. En ce qui concerne le diabète

L'étude de la Cnamts sur l'évaluation de la prise en charge des diabétiques en France (réalisée en 2000) a mis en évidence que le dépistage des complications cardio-vasculaires n'était effectué que chez 30 % des patients (51).

### IV.3. Méthode d'estimation du risque cardio-vasculaire utilisée en pratique de ville

Trois enquêtes de qualité méthodologique variable ont évalué la pratique des médecins libéraux en ce qui concerne le recueil des FdeRCV et la méthode utilisée pour estimer le RCV global.

- L'enquête belge de Vandenberghe *et al.* réalisée en 2002 (78) auprès d'un échantillon de 299 médecins généralistes (correspondant au suivi de 4240 patients) a montré que 53 % des praticiens utilisaient un tableau d'estimation du RCV global (*tableau 19*).
- Une enquête de pratique (79) réalisée chez 1 464 médecins généralistes a évalué la qualité de l'estimation du risque cardio-vasculaire global chez des sujets hypertendus (estimation effectuée selon les recommandations de l'Anaes publiées en 2000 sur la prise en charge de l'hypertension artérielle et basée sur une stratification prenant en compte le niveau de la tension artérielle, la présence ou non de facteurs de risque, et l'atteinte d'un organe cible). L'évaluation du RCV global était mal estimée chez 9 % des patients, 40 % des sujets ayant un risque faible étaient traités alors que 24 % des sujets à risque élevé ne l'étaient pas.
- Une seconde enquête française (80) effectuée auprès de 40 médecins généralistes du département du Rhône (totalisant 400 patients) a montré que la majorité des médecins (85 %) n'estimaient pas le niveau de RCV global de leur patient et que seule la pression artérielle était systématiquement prise en compte (80 % des dossiers de patients). La qualité de renseignement des dossiers médicaux pour les autres FdeRCV était médiocre, de sorte que seuls 37 dossiers de patients (9 % des 400 dossiers) étaient suffisamment renseignés pour calculer un RCV global selon l'équation de Framingham (81).
- Au Canada, les services de médecine du travail utilisent le RCV global, calculé selon l'équation de Framingham, pour estimer le risque d'accident coronarien du personnel navigant et décider d'une intervention thérapeutique (82). Chez les personnes dont le risque relatif d'accident coronarien est  $\geq 2$  fois le normale ou si leur RCV global est  $> 2$  % par an ( $> 20$  % à 10 ans), une prise en charge (médicamenteuse ou non) des facteurs de risque éventuels sera instituée.

**Tableau 19.** Pourcentage de médecins utilisant un tableau de prédiction de RCV global d'après Vandenberghe *et al.*, 2003 (78).

Référence du tableau de prédiction utilisé	% de médecins ayant utilisé le tableau
- <i>European Society of Cardiology</i>	23,5
- <i>OMS / International Society of Hypertension</i>	21,5
- <i>Nederlands Huisartdgenootschap</i>	11,4
- <i>Rodney Jackson Updated New Zealand cardiovascular disease risk - benefit prediction charts</i>	8,1
- <i>Joint British Societies coronary risk prediction charts</i>	3,4
- Autre ou non précisé	32,1

## V. CONCLUSION

- Bien qu'on observe une diminution régulière, par classes d'âge, du nombre de décès liés à un événement cardio-vasculaire depuis une trentaine d'années, ces maladies restent l'une des principales causes de mortalité en France. L'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète ont été identifiés, avec le tabagisme, comme les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.
- Le bénéfice d'un traitement antihypertenseur, hypocholestérolémiant ou antiagrégant plaquettaire est bien documenté par des essais contrôlés randomisés de bonne qualité méthodologique, de même que le bénéfice cardio-vasculaire de l'arrêt du tabac. L'effet de ces différents traitements sur le risque cardio-vasculaire varie dans le temps en fonction de l'ancienneté de la maladie, de l'âge du patient et des pathologies associées. Aucune étude n'a évalué prospectivement l'effet à long terme (jusqu'en fin de vie) de ces traitements sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à des sujets jeunes
- En prévention primaire, le choix du type d'intervention à mettre en œuvre pour un individu donné peut relever de deux approches différentes : une approche par facteur de risque, une approche faisant intervenir l'ensemble des facteurs de risque ou risque cardio-vasculaire global. Deux méthodes différentes permettent d'évaluer le RCV global d'un sujet : une approche par sommation des facteurs de risque, et une approche par une modélisation mathématique (modèle de risque) qui intègre, pour un patient donné, l'ensemble de ses facteurs de risque. L'approche recommandée en France en 2004 repose sur la sommation des facteurs de risque, avec une liste de facteurs associés qui diffère selon l'objectif de la recommandation. Les recommandations internationales préconisent d'estimer le risque cardio-vasculaire global en utilisant un modèle de risque, mais il n'y a pas de consensus concernant le choix de la méthode d'estimation de ce risque.
- La revue des recommandations présentées dans ce chapitre illustre l'hétérogénéité des méthodes d'estimation du RCV global utilisées (chaque méthode aboutissant potentiellement à un classement différent des individus, excepté pour les valeurs extrêmes de RCV global), qui s'observe non seulement pour les recommandations de pays différents, mais aussi pour les recommandations d'un même pays, en ce qui concerne la prise en charge des différents FdeRCV. Ce constat incite à préconiser une revue systématique des méthodes d'estimation du risque cardio-vasculaire global, de l'évaluation de leur performance et de leur impact.



---

## REVUE SYSTÉMATIQUE ET VALIDATION DES OUTILS D'ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL

---

Cette partie a pour objet de présenter une synthèse des données sur les différents types de modèles de risque permettant une estimation du RCV global et leur validation. L'analyse des modèles concerne les aspects suivants : variables prises en compte, analyse descriptive des populations et des événements prédits, méthode de prédiction utilisée. Leur validation est envisagée à différents niveaux : performance de prédiction, transportabilité, impact comme outil de communication et impact comme outil décisionnel [pour mémoire, une définition de chacun des termes écrits en italique dans le texte et indexé d'un (\*) est précisée dans le glossaire (annexe 1)].

### I. MODÈLES DISPONIBLES POUR LA PRÉDICTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

On entend par *modèle de risque cardio-vasculaire\** tout modèle statistique (*modèle logistique\**, *modèle de Cox\**) permettant une estimation quantitative du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire (quel qu'il soit), à partir de variables cliniques (exemple : pression artérielle) ou biologiques (exemple : LDL-cholestérol). Ces modèles de risque peuvent être assimilés aux *règles de prédiction clinique\** qui sont des outils d'aide à la décision conçus pour le clinicien à partir de variables cliniques (interrogatoire, examen clinique) ou de tests diagnostiques simples.

La méthodologie de cette revue s'est fortement inspirée des grilles de lecture publiées pour l'analyse de la qualité méthodologique des publications décrivant une règle de prédiction clinique. Ces grilles de lecture permettent d'évaluer la qualité des différents critères qui garantissent la « validité interne » du modèle (validité de la méthodologie de construction) (83-86). Les modèles faisant appel à des méthodes non statistiques (type réseau de neurones, arbre de décision) et dont l'évaluation n'est encore qu'à un stade expérimental ont été exclus de cette revue.

#### I.1. Méthodologie de la revue systématique

Les publications sur les modèles de risque identifiées par la recherche documentaire ont été sélectionnées sur la base : 1) de critères de sélection méthodologiques évaluant le mode de construction des modèles ; 2) d'une grille standardisée de description des modèles qui permet d'évaluer la qualité descriptive des données rapportées dans la publication.

##### — Critères de sélection des modèles de risque

- Les critères de sélection méthodologiques ont pris en compte différentes composantes entrant dans la construction des modèles de risque : 1) l'obtention du modèle à partir d'une *enquête prospective de cohorte\** ; 2) un *exposé complet du modèle* dans la publication (permettant de calculer le RCV global) ; 3) une *bonne validité interne* du modèle.
- La validité interne a été appréciée selon les 4 critères suivants (87,88) : 1) définition précise de la population de l'étude (âge, sexe, origine géographique, année d'inclusion) ; 2) définition précise des variables prédictives ; 3) définition précise de l'événement prédit selon des critères objectifs ; 4) absence de biais dans l'étude et utilisation adéquate de la méthode statistique utilisée (sélection de la population selon des critères explicites, méthodes de mesures fiables et reproductibles des variables prédictives et de l'événement prédit, suivi des sujets suffisamment long et complet,

vérification des hypothèses statistiques sous-tendues par le modèle utilisé, vérification de la robustesse du modèle liée au nombre d'événements par variable).

— *Description des modèles de risque*

Les données ayant servi à élaborer le modèle de risque sont analysées en détail sur la base des 4 descriptions suivantes : 1) événement prédit ; 2) variables prédictives (tension artérielle, cholestérolémie, âge, sexe, etc.) qui ont servi à élaborer le modèle de risque et les méthodes utilisées pour les mesurer ; 3) population à partir de laquelle le modèle a été construit (pays et lieu de recrutement, dates d'inclusion et durée de suivi, volume de l'effectif) et en particulier sa description clinique (classes d'âge, répartition par sexe, proportion de diabétiques, pression artérielle moyenne, antécédents cardio-vasculaires) ; 4) méthode de prédiction utilisée.

## **I.2. Analyse descriptive des modèles de risque**

### **I.2.1. Critères de sélection des études**

Le *tableau 20* présente un descriptif synthétique des études sur les modèles de risque identifiées par la recherche documentaire, en reprenant chacun des critères de sélection définis dans le paragraphe sur *la méthodologie de la revue systématique*. Il met en évidence l'hétérogénéité des méthodologies de développement des modèles publiés. Certaines études ont été exclues parce qu'elles ne fournissaient pas de modèles complets (Ducimetière *et al.* (89), ou parce qu'elles ne répondaient pas aux critères de qualité d'une étude de cohorte, en particulier en ce qui concerne la sélection de la population étudiée et la mesure de l'événement prédit (Benetos *et al.* (90) et Pearson *et al.* (91)).

### **I.2.2. Origine des modèles de risque**

La revue systématique de la littérature a identifié 40 modèles de risque issus d'études exploitables (données d'un modèle permettant un calcul de risque) et de bonne qualité méthodologique (*tableau 20*). Vingt-trois modèles sont issus de l'étude de Framingham : Anderson *et al.* 1990 et 1991 (13 modèles (61,92)), D'Agostino *et al.* 1994 et 2000 (5 modèles (93,94)), Wolf *et al.* 1991 (95) décrivant le même modèle que D'Agostino *et al.* 1994), Murabito *et al.* (1 modèle (96)), Wilson *et al.* (2 modèles (97)) et Brand *et al.* (2 modèles (98)). Les 17 autres ont été élaborés à partir des études suivantes :

- l'étude prospective allemande de Münster débutée en 1979 (*Prospective Cardiovascular Münster Study*) (99-101) ;
- l'enquête prospective parisienne débutée en 1967 (102) ;
- le score de Dundee défini à partir d'une étude de cohorte écossaise débutée en 1984 (*United Kingdom heart disease prevention project* (103)) ;
- l'étude de la cohorte australienne de Busselton débutée en 1966 (104) ;
- le projet ERICA de l'OMS mis en place à partir de 1982 (105) ;
- l'étude de Copenhague débutée en 1976 (106) ;
- l'étude américaine du groupe de travail *Western collaborative* débutée en 1960 (98) ;
- l'étude UKPDS sur le diabète de type 2 débutée en 1977 (107) ;
- l'étude FINE, chez des sujets âgés (64-84 ans) originaires de Finlande, d'Italie et des Pays-Bas et qui est une extension de la *Seven Countries Study* (108) ;
- le modèle publié en 2003 à partir du projet SCORE, pour lequel un consortium européen (constitué des groupes responsables des différentes études de cohorte réalisées en Europe) a élaboré la modélisation de 2 équations adaptées aux différents contextes épidémiologiques européens (Nord et Sud) (109). Une description détaillée de ce modèle sera présentée ultérieurement dans ce rapport (*tableau 21*).

### I.2.3. Description de l'événement prédit

Les modèles de risque présentés dans le *tableau 20* prédisent différents types d'événements : soit un événement spécifique comme un accident coronarien (15 modèles) ou un infarctus du myocarde (2 modèles), un accident vasculaire cérébral (2 modèles), décès par accident coronarien (3 modèles), soit des événements combinés regroupés sous la terminologie de maladie cardio-vasculaire (16 modèles) ou décès par maladie cardio-vasculaire (5 modèles) dont la définition a été rappelée dans le chapitre *Rappel sur les maladies, le risque et les facteurs de risque cardio-vasculaire : définition, prévention, épidémiologie, recommandations et état des pratiques*). Cependant la définition d'un même événement varie d'un modèle de risque à l'autre, l'événement «accident coronarien » pouvant par exemple inclure ou non l'angor.

### I.2.4. Description des variables prédictives

Le type et le nombre de variables prédictives prises en compte dans les modèles de risque présentés dans le *tableau 20* varient de 4 à 13. Ce nombre dépend des données originales qui ont permis d'élaborer la modélisation, et n'est en aucun cas un indicateur de performance des modèles de risque. L'âge, le sexe, le tabagisme et la pression artérielle sont les seules variables systématiquement présentes dans tous les modèles. En ce qui concerne les autres variables, l'analyse des études permet de dégager les critiques méthodologiques suivantes.

#### — Définition et choix des variables prédictives

- Pour une variable donnée, sa définition peut varier d'un modèle à l'autre. Ainsi, le nombre de fois où la mesure de la pression artérielle a été répétée varie d'un modèle de risque à l'autre ; la prise en compte du tabagisme peut se faire soit en comptabilisant le nombre de cigarettes/jour soit par une méthode binaire (fumeur oui/non), le statut de fumeur étant établi sur des durées d'ancienneté de tabagisme variées.
- Bien que le diabète soit reconnu comme étant associé à une augmentation du risque de maladie cardio-vasculaire, indépendamment des autres facteurs de risque, il n'a pas été intégré comme facteur de risque dans le modèle SCORE (109). La principale raison de ce choix est l'hétérogénéité de la mesure de cette donnée dans les différentes cohortes incluses dans le projet. À l'inverse la prise en compte du diabète dans les modèles de Framingham a été critiquée comme introduisant une imprécision de l'estimation du risque, du fait d'un faible effectif de diabétiques dans cette cohorte.
- Le HDL-cholestérol, pour lequel une valeur basse est associée à un surcroît de risque cardio-vasculaire, est inconstamment utilisé dans les modèles de risque.
- Le modèle issu de l'étude UKPDS repose, pour les variables continues comme la pression artérielle systolique, la cholestérolémie ou l'hémoglobine glyquée, sur l'utilisation de la moyenne de l'ensemble des valeurs mesurées durant les 2 années précédant l'inclusion des sujets. Or, pour qu'un modèle de risque soit généralisable, il faut que la méthode de mesure de la (ou des) variable(s) prédictive(s) soit reproductible. Et l'utilisation d'un modèle de risque fondé sur l'utilisation de variables prédictives devant être mesurées de manière répétitive pose des problèmes de reproductibilité.

**Tableau 20.** Descriptif des modèles de risque en fonction des études.

Étude, réf., pays, année d'inclusion	Nbre de modèles	Âge (ans) [sexe]	Population Variables étudiées *	Événement considéré (fatal ou non fatal)	Horizon de prédiction du risque
Framingham -I (93) <sup>#</sup> , USA, 1968	4	30-74 [H et F séparément]	Deux équations différentes (1 et 2) <sup>‡</sup>	Accident coronarien	0-4 ans
Framingham -II (81) <sup>#</sup> , USA, 1968	12	30-74 [H ou F]	A,B,C,E,F,G,H	Multiples	4 à 10 ans
Framingham -III (81) <sup>#</sup> , USA, 1968	1	30-74 [H ou F]	A,B,D',E,F,G',H'	Accident coronarien	10 ans
Framingham -IV (95) (94), USA, 1968	1	30-74 [H ou F]	A,B,E,F,J,K,L	Accident vasculaire cérébral	1 à 10 ans
Framingham -V (96), USA, 1968	1	30-74 [H ou F]	A,B,C',E',F,G	Claudication intermittente	4 ans
Framingham -VI (97), USA, 1968	2	30-74 [H et F séparément]	A,B,C,E,F,G,H	Accident coronarien	10 ans
Framingham -VII (98), USA, 1968	2	40-62 [H]	A,D,E',I,J,W	Accident coronarien	12 ans
BRHS (110), Grande-Bretagne, 1978	1	40-59 [H]	A,C'',E'',N,F,Q'	Accident coronarien	5 ans
Busselton-I (104), Australie, 1966	1	40-74 [H ou F]	A,B,D,E,G	Accident coronarien	10 ans
Busselton-II (104), Australie, 1966	1	40-74 [H ou F]	A,B,D,E,G,I	Décès par accident coronarien	10 ans
Procarn-I (99), Allemagne, 1979	1	40-65 [H]	A,D,E,F,H,M,N,O,R	Infarctus du myocarde	8 ans
Procarn-II (101), Allemagne, 1979	1	35-65 [H]	A,D,E,F,H,M,N,R	Infarctus du myocarde	10 ans
Dundee (103), Ecosse, 1971	1	40-59 [H]	A,D,E,G	Accident coronarien	5 ans
PPS (102), France, 1967	1	43-54 [H]	A,D,E,F,G	Accident coronarien	1 à 5 ans
Copenhague (106), Danemark, 1976	1	55-84 [H ou F]	A,B,E,F,J,K,L	Accident vasculaire cérébral	1 à 10 ans
ERICA (105), Europe, 1982	1	40-59 [H]	A,D,E,G,I	Décès par accident coronarien	6 ans

**Tableau 20** (suite). Descriptif des modèles de risque en fonction des études.

Étude, réf., pays,	Nbre de	Population	Événement	Horizon de
--------------------	---------	------------	-----------	------------

année d'inclusion	modèles	Âge (ans) [sexe]	Variables étudiées *	considéré	prédiction du risque
WCGS (98), USA, 1960	1	39-59 [H]	A,D,E',I,J,W	Accident coronarien	8,5 ans
UKPDS (107), Royaume-Uni, 1977	1	25-65 [H ou F]	A,B,D,E,G,H,S,T	Accident coronarien	1-20 ans
FINE (108), Finlande (1972-77), Italie, Pays-Bas (année non précisée)	2	65-80 [H]	A,D,E,F,G;H,I,J,L,Q,S	Décès par accident coronarien Décès cardio-vasculaire	10 ans
SCORE (109), plusieurs cohortes européennes ?, 1967-1991	4	19-80 [H et F séparément]	D,E,G	Décès cardio-vasculaire	(à un âge donné)

A = âge ; B = sexe ; C = pression artérielle systolique (PAS) ou pression artérielle diastolique (PAD) ; C' = PAS et PAD (4 catégories) ; C'' = pression artérielle moyenne ; D = PAS ; D' = PAS (5 catégories) ; E = tabagisme (oui/non ; E' = tabagisme (cigarettes)) ; E'' = nombre d'années de tabagisme ; F = diabète ; G = cholestérol total ; G' = cholestérol total (5 catégories) ; H = HDL-cholestérol ; H' = HDL-cholestérol (5 catégories) ; I = index de masse corporelle ; J = hypertrophie ventriculaire gauche ; K = fibrillation auriculaire ; L = traitement antihypertenseur ; M = triglycérides ; N = antécédent familial d'infarctus du myocarde ; O = angor ; P = accident vasculaire cérébral, Q = antécédent cardio-vasculaire (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance cardiaque) ; Q' = cardiopathie ischémique connue ; R = LDL-cholestérol ; S = origine géographique ; T = hémoglobine glyquée ; V = alcoolisme ; W = hémocrite. « ? » = Allemagne, Belgique, Danemark, Écosse, Espagne France, Finlande, Italie, Norvège, Royaume-Uni, Russie, Suède. « # » = la cohorte originale suivie depuis 1948 est dans ce modèle prise en compte à partir de 1968 (tous les sujets ont plus de 50 ans) ; y est ajoutée la cohorte de la 2<sup>e</sup> génération, suivie à partir de 1971 pendant 12 ans. « ‡ » = équation n° 1 : en prévention primaire (sujets indemnes de maladies cardio-vasculaires) : âge, ménopause, interaction âge/ménopause, rapport chol. total / HDL-chol., PAS, interaction traitement antihypertenseur/PAS, diabète, tabagisme, triglycérides, alcoolisme ; équation n° 2 : en prévention secondaire (antécédents de maladie coronarienne et/ ou d'AVC constitué) : âge, rapport cholestérol total/HDL-cholestérol, PAS, diabète, tabagisme.

#### — Mode de mesure des variables prédictives

Si la cholestérolémie totale et le HDL-cholestérol constituent des paramètres biologiques facilement mesurables en médecine générale, la mesure d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) n'est pas standardisée.

- Ainsi dans l'étude de Framingham, l'HVG ayant été définie sur la base de critères électrocardiographiques (ECG), la reproductibilité de la mesure repose sur la reproductibilité de l'interprétation de l'ECG par le praticien.
- L'échographie cardiaque permet elle aussi de mesurer l'HVG. Sa place a été discutée dans la recommandation de l'Anaes pour « évaluer l'atteinte d'organes cibles dans le suivi des patients hypertendus ». Elle a été recommandée uniquement dans certaines indications pour le dépistage des sujets à haut risque cardio-vasculaire (4,111,112).

Les limites de la mesure de l'HVG ont amené les auteurs de l'étude de Framingham à exclure cette variable des nouveaux modèles de risque publiée en 2000 (93), bien qu'elle soit significativement liée au risque d'événement cardio-vasculaire, indépendamment des autres facteurs de risque.

## I.2.5. Description des populations

Les caractéristiques des populations, à partir desquelles les modèles de risque ont été élaborés, varient d'une étude à l'autre.

- *Variabilité des années d'inclusion des sujets* : les populations ont été incluses dans les études à des époques très différentes, le début de certaines études remontant aux années 1950 ou 60 (98,106).
- *Populations ciblées sur l'âge ou le sexe* : 5 études n'ont inclus que des hommes (99,102,103,105,110), ce qui limite les possibilités d'extrapolation à d'autres populations.
- *Populations composites* : l'étude FINE (108) a inclus 3 cohortes européennes (Finlande, Hollande, Italie) pour lesquelles les différences épidémiologiques observées ont conduit à modéliser un « effet pays » sous la forme d'une variable incluse dans le modèle de risque. Dans l'étude SCORE (*tableau 21* (109)) les équations ont été modélisées à partir des fonctions de survie de cohortes issues de régions à forte prévalence de maladies cardio-vasculaires (Danemark, Finlande, Norvège) et de régions à faible prévalence (Belgique, Italie, Espagne).
- *Populations non représentatives de la population générale* : l'étude UKPDS (107) n'a concerné que des patients diabétiques, l'étude FINE (108) que des patients âgés. De ce fait les modèles qui en sont issus ne sont généralisables que dans la limite de ces caractéristiques. De même, les cohortes « professionnelles » ne sont pas représentatives de la population générale (99,102,103,110,113).
- *Modification de la composition de la cohorte dans le temps* : dans l'étude UKPDS (107), dont l'objectif initial était l'évaluation des résultats de la prise en charge des patients diabétiques de type 2, tous les patients de l'étude ont été inclus, quel que soit le traitement alloué, et des patients ont été exclus durant les premières années de suivi sans que le motif d'exclusion ait été précisé.

**Tableau 21.** Descriptif des populations incluses dans le projet SCORE d'après Conroy, 2003 (109).

Étude (Pays)	Nombre de cohortes	Effectif total	Âges extrêmes (années)	Cholestérol H/F moyen (mmol/l*)	PAS moyenne (mmHg)	Taux cumulé de mortalité CV H/F (à 65 ans)
<i>FINIRISK Study</i> (Finlande)	4	37 296	24-64	6,5 / 6,4	142 / 140	12,8 / 2,7
<i>Coolaborative US-USSR study</i> (Russie)		3 325	37-62	5,7	133	11,9
<i>Norwegian Counties Study</i> (Norvège)	3	48 225	35-49	6,4 / 6,2	136 / 131	7,9 / 2,0
<i>British Regional Heart Study</i> (RU)	1	7 292	38-61	6,3	145	7,1
<i>Scottish Heart Health and Scottish MONICA cohort follow-up studies</i> (RU-Écosse)	NP	12 285	25-66	6,3 / 6,5	134 / 131	6,5 / 2,3
<i>The Glostrup Population Studies</i> (Danemark)	7	9 945	29-80	6,1 / 6,1	129 / 124	6,4 / 2,4
<i>The Primary Prevention Study in Göteborg</i> (Suède)	1	7 435	47-56	6,4	149	4,8
<i>Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health</i> (Belgique)	1	10 641	25-75	6,0 / 6,1	136 / 132	4,8 / 1,6
<i>The MONICA Augsburg cohort study</i> (Allemagne)	1	3 968	25-65	6,1 / 5,9	133 / 126	4,7 / 1,2

**Tableau 21** (suite). Descriptif des populations incluses dans le projet SCORE d'après Conroy, 2003 (109).

<i>RIFLE Pooling Project</i> (Italie)	52	53 439	19-80	5,6 / 5,5	135 / 133	4,0 / 1,0
<i>Paris Prospective Study</i> (France)	1	7 337	43-53	5,8	138	3,2
Catalonia Cohort Study, Barcelona Multifactorial Trial, Factory Heart Study (Espagne)	3	4 701	25-68	5,7 / 5,6	132 / 120	2,8 / 0,6

F = femmes ; H = hommes ; NP = donnée non précisée ; \* = cholestérol en g/l = mmol/l x 0,39.

### I.2.6. Description de la méthode de prédiction utilisée et horizon du risque

Les modèles de risque font appel à différentes méthodes statistiques : modèles de régression logistique (voir régression\* dans le glossaire) permettant la prédiction d'un risque cardio-vasculaire à horizon fixé, modèles de Cox ou de Weibull (voir modèle de risque\* dans le glossaire) permettant la prédiction d'un risque à horizon variable.

- Dans les modèles présentés dans le *tableau 20*, hormis celui issu de l'étude SCORE, la fonction de risque a été considérée en utilisant l'âge comme un facteur de risque et l'horizon maximal du risque prédit correspond à la durée de suivi de l'étude, ce qui revient à un horizon de risque de 5 ou 10 ans.
- Le modèle SCORE (109) utilise comme horizon l'âge supposé auquel pourrait survenir l'événement cardio-vasculaire prédit, c'est-à-dire que le risque est prédit à un âge donné  $x + \delta$  chez une personne ayant un âge de  $x$  ans. Cette méthode a l'avantage de permettre une prédiction du risque à tout horizon d'âge, au-delà de la durée de suivi de l'étude originale. Pour les sujets les plus vieux, le risque peut être estimé jusqu'en fin de vie, et correspond à une estimation «vie entière». Compte tenu du large éventail d'âges (19-80 ans) des différentes cohortes incluses dans l'étude du projet SCORE, l'horizon d'estimation du risque est d'une durée maximale de 60 ans.
- Plusieurs méthodes ont été décrites pour l'estimation d'un risque «vie entière», à partir de données de cohortes ou de données transversales (114-116). La validité de la méthode utilisée dans le modèle de risque issu de l'étude SCORE n'a pas été discutée dans la publication de Conroy *et al.* (109), au regard de ces dernières. Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que cette méthode est valide.

### I.3. Hétérogénéité des modèles

L'analyse descriptive des modèles de risque (*tableau 20*) met en évidence une hétérogénéité de ces derniers, en termes de population étudiée, de définition de l'événement prédit, de méthodes de mesure des variables prédictives. Dréau *et al.* (117) ont montré que l'hétérogénéité avait un impact sur l'estimation du RCV global chez les patients à risque modéré, qui, selon le groupe de travail, constituent la majeure partie des sujets à risque cardio-vasculaire.

- Ils ont comparé le RCV global estimé par différents modèles de risque, la valeur du RCV global étant définie à partir des quintiles de risque, les sujets étant classés par ordre de risque croissant, du premier au dernier cinquième des sujets.
- Les 29 modèles comparés correspondaient à ceux présentés dans le *tableau 20*, excepté les modèles issus des études UKPDS (107), FINE (108) et SCORE (109), ainsi que les modèles issus de l'étude de Framingham publiés en 2000 (93).
- Le degré de concordance entre les valeurs de RCV global estimé variait en fonction de la valeur de ce dernier : il était satisfaisant chez les patients à RCV global élevé ou faible mais médiocre chez les patients à risque modéré.
- La faible concordance chez les patients à RCV global modéré était liée en partie aux différences existant entre les modèles de risque, en particulier en ce qui concerne la définition de l'événement prédit.

## II. ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE DES MODÈLES DE RISQUE

*Dans ce chapitre les performances et la transportabilité des modèles décrits dans une population différente de celle dont ils sont issus sont discutées. Le modèle de Framingham pour l'estimation du risque coronarien est le modèle qui a fait l'objet du nombre le plus important d'études de validation.*

### Indicateurs de performance et niveaux de validation

L'étude de la validité d'un modèle de risque se décompose en plusieurs niveaux de validation. Ces derniers ont été présentés dans trois guides méthodologiques de la lecture critique d'articles décrivant une règle de prédiction clinique (83,85,86). Les modèles de risque doivent satisfaire aux cinq critères de validation suivants : exactitude, précision, reproductibilité, généralisation (ou *transportabilité\**), bénéfice pour le patient. Des rappels techniques et une explication détaillée des différents indicateurs de performance d'un modèle de risque sont présentés en annexe 5.

#### — Exactitude

L'exactitude recouvre deux notions différentes et complémentaires :

- la *discrimination\** qui reflète la capacité du modèle de risque à différencier les patients à haut risque cardio-vasculaire des patients à bas risque ;
- la *calibration\** qui reflète la capacité du modèle de risque à estimer un risque « prédit » qui soit le plus proche possible du risque « réel » du sujet. En pratique, l'observation du nombre et du type d'événements cardio-vasculaires, survenus au cours d'une période de temps donnée dans une cohorte de sujets donnée, permet de faire une approximation de la valeur réelle du risque, qui est par définition méconnue.

Ces indicateurs sont utilisés pour valider la généralisation (ou transportabilité) d'un modèle (voir paragraphe ci-après).

#### — Précision

La précision du RCV global estimé par le modèle de risque ne peut être appréciée sans son intervalle de confiance\* (IC<sub>95 %</sub>).

- Les investigateurs de l'étude de Framingham ont proposé une méthode d'estimation de l'intervalle de confiance (92), qui permet d'illustrer l'impact de certaines variables prédictives sur la qualité de la précision du RCV global. Ainsi, l'estimation du RCV global, chez un patient diabétique ou ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, était assortie d'un intervalle de confiance très large. Cela était dû en partie à la faible prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche et du diabète dans la cohorte de l'étude de Framingham. Il en résulte que l'utilisation du modèle de Framingham chez le diabétique doit être discutée.

#### — Reproductibilité

Un modèle de risque doit être robuste lorsqu'on l'applique sur différents échantillons de la même population. Il doit être simple d'utilisation et les covariables utilisées doivent pouvoir être mesurées par des observateurs différents avec une concordance satisfaisante (faible variabilité inter-examineurs).

#### — Généralisation (ou transportabilité)

L'évaluation des performances d'un modèle de risque appliqué à d'autres populations (population d'application) que celle à partir de laquelle il a été élaboré (population d'origine) permet d'apprécier sa transportabilité, qui peut être de deux ordres :



- une *transportabilité historique* lorsque la population d'application a été sélectionnée et suivie plus récemment que la population d'origine ;
- une *transportabilité géographique* lorsque la population d'application est originaire d'un pays ou d'une région différente de la population sur laquelle le modèle de risque a été élaboré.

La transportabilité peut être évaluée à partir d'études pouvant être :

- *transversales*, lorsque les modèles sont appliqués à une population qui n'a pas été suivie pour le recueil des événements cardio-vasculaires. Les modèles de risque sont comparés entre eux, notamment par l'étude de la concordance des risques prédits (validation transversale) ;
- *prospectives*, lorsque les populations sur lesquelles le modèle a été appliqué ont été suivies à long terme (en général une dizaine d'années). Le risque prédit est évalué par comparaison à l'incidence des événements cardio-vasculaires observés (validation prospective avec comparaisons risque observé/risque prédit).

#### — Évaluation de la transportabilité par des études transversales

Trois études ont comparé plusieurs modèles entre eux (*tableau 22*) : Dréau *et al.* (117) et Haq *et al.* (113) ont étudié la concordance entre modèles de risque (32 modèles pour Dréau *et al.* et 3 modèles pour Haq *et al.*) en appliquant ces derniers à une population de sujets hypertendus ; Laurier *et al.* (118) ont comparé les modèles de Framingham au modèle de l'enquête prospective parisienne (102), en les appliquant aux données françaises de l'étude PCV-Metra après recalibration du modèle de Framingham. Ces études montrent que les modèles ont une concordance variable et que certains surestiment le RCV global :

- ainsi la concordance est satisfaisante chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé ou faible, mais médiocre chez les patients à risque moyen (117) ;
- le modèle de Framingham (92) surestime de manière constante le risque d'accident coronarien par rapport à celui de l'étude BRHS (113) ;
- il surestime également le risque d'accident coronarien dans 70 % des cas, le sous-estime dans 1 % et est concordant dans 29 % des cas, lorsqu'il est comparé au modèle de risque de l'enquête prospective parisienne. Si le modèle de Framingham est recalibré, la surestimation n'est observée que dans 12 % des cas, la sous-estimation dans 8 % et une bonne concordance dans 80 % (118).

**Tableau 22.** Études de validation transversale des modèles de risque (comparaison des risques calculés par différents modèles, sans suivi prospectif).

Auteur, année de publication, réf.	Modèles évalués	Population, pays	Indicateurs de performance
Haq <i>et al.</i> , 1999 (113)	- Framingham (modèle de risque d'accident coronarien (92)) - Modèle britannique de Dundee (103) - PROCAM-I (99)	- Patients de la <i>Sheffield hypertension clinic</i> , Allemagne	- Étude de corrélation et de concordance
Dréau <i>et al.</i> , 2001 (117)	- 32 modèles	- Patients d'une consultation d'hypertension (hôpital Broussais), Allemagne	- Étude de concordance
Laurier <i>et al.</i> , 1994 (118)	- Framingham (modèle de risque d'accident coronarien (92)) - Étude prospective parisienne (102)	- PCV-Metra, Allemagne	- Étude de concordance - Recalibration

— *Évaluation de la transportabilité par des études prospectives*

Les études prospectives identifiées par la recherche documentaire sont d'une grande hétérogénéité, ce qui rend difficile une synthèse systématisée de leurs données (voir *tableau 23*). Une description détaillée des résultats de certaines d'entre elles est présentée en annexe 4, *tableaux 36-39*. Les modèles de risque construits à partir de la population de l'étude de Framingham (principalement le modèle de risque d'événement coronarien) (61,92,97) sont ceux qui ont été évalués dans le plus grand nombre de populations différentes. Par convention ces modèles sont considérés comme « validés ». Le modèle SCORE dérivé de cohortes de différentes origines, puis évalué sur d'autres types de cohortes, n'a pas le même niveau de validation.

— *Transportabilité géographique*

Modèles de Framingham

Les études qui ont évalué l'équation de Framingham sur des données américaines (modèle de risque d'accident coronarien d'Anderson *et al.* (61) ou de Wilson *et al.* (97,98,119-122) et celles qui l'ont évalué sur des données européennes (113,118,122-129) ont des résultats concordants qui permettent de conclure que :

- ces modèles nécessitent un ajustement pour être utilisés dans les populations européennes (Allemagne) dans lesquelles la prévalence des maladies coronariennes est plus faible qu'en Amérique du Nord (124,126) ;
- sous cette hypothèse, Marrugat *et al.* (129) ont proposé une méthode de recalibration de l'équation de Framingham (97) basée sur l'étude d'une population espagnole. Les résultats obtenus étaient satisfaisants, dans la mesure où le nombre d'événements prédits avec le modèle ajusté était proche du nombre d'événements observés dans chaque tranche d'âge et dans les deux sexes. Le ratio d'ajustement (valeur par laquelle il faut diviser le nombre d'événements prédits avec le modèle de Framingham) était en moyenne de 2,7 chez les hommes et de 2,1 chez les femmes (atteignant 3,8 chez les femmes de moins de 45 ans) ;
- Empana *et al.* (126) et Hense *et al.* (125) ont obtenu des résultats similaires (facteurs d'ajustement compris entre 2 et 3) pour la recalibration des modèles de risque coronariens dérivés de l'étude de Framingham publiés par Anderson *et al.* (61) ;
- l'étude de Bastuji-Garin *et al.* (124) suggère que, dans une population française recrutée pour l'étude INSIGHT, les modèles de Framingham (61) surestiment le risque d'accident coronarien mais sont bien calibrés pour le risque d'accident vasculaire cérébral.

Modèle PROCAM

Le modèle de l'étude PROCAM (101) a été évalué en même temps que celui de Framingham (61) dans le cadre de l'étude PRIME. Il surestime le risque d'accident coronarien dans cette population (126), le facteur d'ajustement étant de 2,76.

Modèles SCORE et FINE

Les modèles de SCORE (élaborés à partir des données de plusieurs pays européens et validés dans d'autres (109)) et de FINE (qui n'a pas été validé sur d'autres données que celles utilisées pour l'élaborer (108)) sont dérivés de cohortes composites issues de différentes régions européennes. Ces modèles prennent en compte les différences épidémiologiques observées entre ces pays (voir chapitre sur la *description des modèles de risque*, paragraphe sur les *caractéristiques des populations*).

En ce qui concerne la transportabilité du modèle SCORE en population française, elle a été évaluée sur la base des données de l'enquête prospective parisienne (index C = 0,71), non représentative de la population générale. Ce modèle ne peut donc qu'être considéré comme insuffisamment validé pour une utilisation en population française (109).

— *Transportabilité historique*

Deux études publiées en 2003, Brindle *et al.* (128) et Marrugat *et al.* (129), ont évalué le modèle de Framingham (modèle de risque d'accident coronarien de Wilson *et al.* (97)) dans des populations datant des années 80. L'étude de Brindle *et al.* (128) a montré que dans une population britannique recrutée entre 1978 et 1980, l'équation de Framingham aboutissait à une surestimation relative de 47 % du risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans et de 57 % du risque coronarien à 10 ans. Cette surestimation relative étant constante, les auteurs ont proposé une recalibration pour le risque de mortalité cardio-vasculaire en divisant le RCV global à 10 ans par 1,47 et pour le risque d'accident coronarien par 1,57.

**Tableau 23.** Études de validation prospective des modèles de risque (comparaison des risques calculés à une proportion d'événements observés au cours d'un suivi).

Auteur, année, réf.	Modèle(s) évalué(s)	Population, pays, date d'inclusion	Indicateurs de performance
Truelsen <i>et al.</i> , 1994 (106)	Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident vasculaire cérébral (95))	- Cohorte ( <i>Copenhagen City Heart Study</i> ) - Danemark - 1976-78	- Comparaison des coefficients - Risques moyens estimés par sous-groupes de différents profils
Leaverton <i>et al.</i> , 1987 (119)	Framingham* (modèle de risque de mortalité liée à une maladie coronarienne (119))	- NHANES 1 et NHEFS - USA - 1971-1981	- Comparaison des coefficients - Calibration/quintiles
Knuiman <i>et al.</i> , 1997 (104)	Framingham* (modèle de risque de mortalité liée à une maladie coronarienne (119))	- Étude de Busselton - Australie - 1966-1981	- Calibration/quintiles
Liao <i>et al.</i> , 1999 (120)	Framingham* (modèle de risque de mortalité liée à une maladie coronarienne (120))	- NHANES 1 et 2 - USA - 1971-81	- Comparaison des coefficients - Calibration/quintiles
D'Agostino <i>et al.</i> , 2001 (130)	Framingham <sup>?</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (130))	- Études multiples <sup>§</sup> - USA - NP	- Aire sous la courbe ROC - Calibration (test de Hosmer-Lemeshow) - Recalibration
<i>Population Collaborative Group</i> , 2002 (122)	Framingham <sup>?</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (122))	- USA : NHANES 1 et 2 <sup>1</sup> - Europe <sup>¶</sup> - Israël - NP	- Comparaison des coefficients - Aire sous la courbe ROC - Comparaison observés - prédits (risque moyen par cohorte)
Bastuji-Garin <i>et al.</i> , 2002 (124)	Framingham-II <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (61))	- Étude INSIGHT - 6 cohortes européennes <sup>¶</sup> - 1994-96	- Aire sous la courbe ROC - Calibration/quintiles
Hense <i>et al.</i> , 2003 (125)	Framingham-II <sup>#</sup> (modèle de risque de décès coronarien et d'infarctus du myocarde (61))	- Cohortes PROCAM et Augsburg MONICA - Allemagne - 1984-85 et 1989-90	- Aire sous la courbe ROC - Comparaison observés - prédits (risques moyens par classes d'âge)
Orford <i>et al.</i> , 2002 (121)	Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien non précisé (97))	- <i>Normative Aging Study (Veterans administration)</i> - USA - NP	- Étude de concordance - Aire sous la courbe ROC

**Tableau 23** (suite). Études de validation prospective des modèles de risque (comparaison des risques calculés à une proportion d'événements observés au cours d'un suivi).

Auteur, année, réf.	Modèle(s) évalué(s)	Population, pays, date d'inclusion	Indicateurs de performance
Empana <i>et al.</i> , 2003 (étude PRIME) (126)	- Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (97)) - PROCAM-II <sup>#</sup>	- Registres PRIME <i>study</i> - Registres MONICA : Belfast, Lille, Toulouse, Strasbourg - 1991-93	- Aire sous la courbe ROC - Calibration par déciles
Thomsen <i>et al.</i> , 2002 (127)	- Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (97))	- <i>Glostrup population studies</i> - Danemark - 1964-1992	- Aire sous la courbe ROC - Calibration par quintiles
Marrugat <i>et al.</i> , 2003 (129)	- Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (97))	- Registre + étude transversale - Gérone, Espagne - 1995	- Comparaison des facteurs de risque - Recalibration
Brindle <i>et al.</i> , 2003 (128)	- Framingham <sup>#</sup> (modèle de risque d'accident coronarien (97))	- <i>British Regional Heart Study</i> - Royaume-Uni - 1978-80	- Sensibilité/spécificité - Calibration par quintiles - Recalibration

§ = *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) ; != *Tecumseh community health study, Honolulu Heart Program, LRC prevalence study* ; ¥ = Yougoslavie, Écosse, Danemark, Norvège, Royaume-Uni, Islande ; (€) = France, Italie, Espagne, Scandinavie, Pays-Bas, Royaume-Uni ; NP = données non précisées ; # = pour un descriptif détaillé de ces modèles, se reporter au *tableau 20* ; \* = modèle non documenté dans le *tableau 20* car non calculable dans la publication ; ? = modèle de Cox non documenté dans le *tableau 20* car non calculable dans la publication.

### II.1.2. Bénéfice pour le patient

L'impact bénéfique sur les patients de l'utilisation d'un modèle de risque pour estimer leur RCV global peut être évalué à différents niveaux :

- impact sur les *processus de soins* et les comportements des patients (utilisation du risque comme outil de communication) ;
- impact sur la *morbi-mortalité cardio-vasculaire* des patients, une stratégie de prise en charge thérapeutique reposant sur l'utilisation d'un modèle de risque permet-elle d'identifier de manière efficiente les patients qui tireront bénéfice de ce traitement ?

#### — *Impact sur les processus de soins*

L'impact de l'utilisation d'un modèle de risque pour estimer le RCV global sur les processus de soins concerne les praticiens comme les patients. La recherche documentaire a identifié très peu d'études évaluant l'acceptabilité, pour des médecins généralistes, d'un outil informatisé d'estimation du risque cardio-vasculaire ou l'impact d'une communication de son risque au patient sur son mode de prise en charge ou sur la modification de ses facteurs de risque (131). La méthodologie de ce type d'évaluation est complexe car il s'agit d'évaluer un modèle de risque dont l'effet direct s'exerce sur le médecin (l'unité de randomisation étant alors le médecin), qui va prendre une décision et la communiquer à son patient (l'unité d'analyse d'impact étant le patient). Le critère de jugement de l'évaluation de cet impact doit être pertinent (évolution du RCV global ou du nombre ou du niveau des FdeRCV du patient) tout en sachant qu'il est influencé par les conditions de vie

du patient et la façon dont le médecin utilise le RCV global (outil informatique, mode de communication du risque).

#### Impact sur les praticiens

Aucune étude évaluant l'impact sur les praticiens de l'utilisation d'un modèle de risque n'a été identifiée par la recherche documentaire. Les questions à évaluer sont les suivantes : comment vont-ils percevoir le risque ? Comment vont-ils pouvoir le communiquer à leur patient ? Quelles modifications en termes de prise en charge thérapeutique vont-ils devoir apporter à leur pratique ? Vont-ils accepter de travailler avec ce nouvel outil ?

#### Impact sur les patients

Deux revues systématiques (132,133) et une étude (131) ont évalué l'impact sur les patients de l'utilisation d'un modèle de risque. Les questions à évaluer sont les suivantes : comment le patient va-t-il percevoir son risque cardio-vasculaire ? Est-ce qu'il va modifier son observance aux traitements, en particulier sur le long terme ? Est-ce qu'il va modifier ses habitudes de vie (arrêt du tabac, réduction des graisses alimentaires, reprise d'une activité physique régulière) ?

- L'étude CHAS a évalué l'impact sur la motivation des patients à venir à une consultation de suivi et de réévaluation de leur risque cardio-vasculaire 3 mois après estimation de leur RCV global et sur la modification des FdeRCV chez ces patients (131). Les auteurs ont montré que la cholestérolémie était mieux contrôlée et que la proportion de patients à haut risque cardio-vasculaire revenus consulter était plus élevée dans le groupe de patients recrutés par les médecins qui utilisaient le calcul de risque, que dans celui recruté par les médecins qui ne l'utilisaient pas. Aucun effet sur le contrôle des autres FdeRCV n'a été observé (tabagisme, pression artérielle, indice de masse corporelle).
- La revue systématique conduite dans le cadre de la collaboration *Cochrane* (132) sur l'impact psychologique de la communication du risque est de qualité méthodologique satisfaisante. La revue de Shaw *et al.* (133) n'a pas été retenue du fait de l'hétérogénéité des risques évalués, des critères de jugement et des plans expérimentaux. La revue *Cochrane* avait pour objet d'évaluer l'impact d'une communication personnalisée du risque sur la participation à un programme de dépistage dans des domaines cliniques très variés : cancer du sein (10 études), dyslipidémie (2), cancer du col de l'utérus (1), cancer colorectal (1) et cancer de la prostate (1). Les conclusions ont été les suivantes : 1) la communication personnalisée d'un risque (quel que soit son mode de présentation : écrit, visuel ou parlé) est associée à une assiduité augmentée aux programmes de dépistage (Odds ratio (OR) = 1,5 / IC<sub>95 %</sub> = 1,1-2,0) ; 2) lorsqu'on considère l'ensemble des 15 études analysées, l'impact de la communication du risque sur la participation à une campagne de dépistage était, par comparaison, plus faible lorsque la présentation du risque était présentée au patient sous forme numérique (OR = 1,2 / IC<sub>95 %</sub> = 0,6-2,7) que lorsque le risque était présenté sous forme de catégories de niveau de risque (haut, moyen, bas, OR = 1,4 / IC<sub>95 %</sub> = 1,1-1,9), ou lorsqu'il était représenté par la seule liste de facteurs de risque (OR = 1,7 / IC<sub>95 %</sub> = 1,2-2,5). Cependant en l'absence de données sur l'intention de dépistage, l'anxiété, la satisfaction devant la décision de prise en charge, la perception et la connaissance du risque, les données publiées dans cette revue de synthèse sont insuffisantes pour définir un lien de causalité entre la communication du risque et la participation des patients.

#### — *Impact sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire*

Aucun essai contrôlé randomisé, ayant évalué l'impact de l'utilisation d'un modèle de risque sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire des patients, n'a été identifié par la recherche documentaire. Cependant l'impact d'une stratégie thérapeutique basée sur un ensemble de

FdeRCV en termes de réduction d'événements cardio-vasculaires a été démontré par 13 méta-analyses publiées entre 1990 et 2000 (*tableau 34*, annexe 3) et 5 essais contrôlés randomisés publiés depuis 2001 (*tableau 35*, annexe 3). Ces essais avaient évalué l'indication d'un traitement antihypertenseur et/ou d'une statine chez des patients à haut risque cardio-vasculaire normo- ou hypertendus et ayant une cholestérolémie normale ou augmentée.

## CONCLUSION

La revue systématique des publications sur les modèles de risque présentée dans ce chapitre permet de tirer les conclusions suivantes :

- malgré la grande diversité des populations sur lesquelles les modèles de risque ont été étudiés et l'absence de définition standardisée du risque cardio-vasculaire, les modèles de risque permettent, dans une population donnée, d'estimer un risque d'événement cardio-vasculaire, quelle qu'en soit la définition (risque coronarien, risque d'accident vasculaire cérébral, risque de morbidité ou de mortalité cardio-vasculaire). Ces modèles ne sont pas applicables de la même façon à tout sujet : des caractéristiques telles que le sexe et l'âge des sujets doivent être prises en compte avant d'utiliser un modèle de risque donné pour estimer le RCV global ;
- parmi tous les modèles publiés dans la littérature, les modèles issus de l'étude de Framingham (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont ceux dont la performance a été la plus largement évaluée, dans un nombre varié de populations, dont les caractéristiques sont les plus larges (classes d'âge s'étendant de 34 à 70 ans, hommes et femmes) ;
- les performances de prédiction des modèles de risque offrent un compromis satisfaisant entre une bonne calibration relative du risque prédit sur le risque réel et une bonne discrimination des patients, selon qu'ils auront ou non un accident cardio-vasculaire ;
- la transportabilité de certains de ces modèles (en particulier ceux de Framingham) est bien documentée. Il est possible, avec une marge d'erreur faible dont il faut tenir compte, de les adapter à d'autres populations en recalibrant le modèle en fonction des données épidémiologiques locales ;
- les 2 modèles évalués dans la population française (PROCAM et Framingham), surestiment le risque, de manière proportionnelle au niveau de risque. Cette surestimation nécessite de faire un ajustement du modèle comme cela a été proposé par Laurier *et al.* pour le modèle de Framingham (118), mais il n'a pas été évalué sur un échantillon représentatif de la population française ;
- le modèle de risque SCORE a été proposé pour les régions européennes à bas risque cardio-vasculaire mais ses performances sur la population française sont méconnues ;
- l'impact d'une utilisation des modèles de risque, quels qu'ils soient, est insuffisamment documenté. Les études publiées laissent entrevoir un impact positif possible de la communication du RCV global sur les processus de soins. La démonstration d'un impact de l'utilisation de RCV global sur la morbi-mortalité des patients n'est que très indirecte.

Au total, cette revue systématique met en avant la nécessité d'évaluer différents modèles de risque en vue d'une utilisation en France dans le cadre d'une stratégie de prise en charge du risque cardio-vasculaire (modèles de Framingham ou son adaptation par Laurier, modèle SCORE bas risque, modèle FINE, modèle PROCAM). La discussion des avantages et des limites de ces modèles pour contribuer à la mise en œuvre d'une telle stratégie fait l'objet d'une discussion dans le chapitre suivant.

---

## INTÉRÊT ET LIMITES DES MODÈLES DE RISQUE

---

*Ce chapitre a pour objet de discuter les questions suivantes : 1) pourquoi passer d'une estimation du RCV global par sommation des facteurs de risque à une estimation quantitative par un modèle de risque ? 2) L'utilisation d'un modèle de risque (en admettant qu'il soit le plus exact possible, en l'état des modèles et des connaissances disponibles) permet-elle de mettre en place des stratégies décisionnelles argumentées et/ou validées ? 3) L'utilisation d'un tel outil permet-elle d'améliorer la prise en charge du patient, par la communication de son risque ? 4) Quel outil correspond le mieux aux exigences énoncées ci-dessus parmi les outils existants ? [Pour mémoire, une définition de chacun des termes écrits en italique dans le texte et indexé d'un (\*) est précisée dans le glossaire (annexe 1)]*

### I. COMPARAISON DE L'ESTIMATION DU RCV GLOBAL PAR UN MODÈLE DE RISQUE VERSUS LA SOMMATION DES FACTEURS DE RISQUE

#### I.1. En ce qui concerne la prise en compte des variables

Dans un objectif d'amélioration de la reproductibilité de l'estimation du RCV global et d'une standardisation de la méthode de prise en compte de chacun des facteurs de risque, les modèles de risque offrent une alternative intéressante.

- En effet, l'estimation du RCV global par la sommation des facteurs de risque utilise une stratification établie sur la base de la présence ou de l'absence de facteurs de risque, et de l'atteinte d'un organe cible. Elle manque de précision et n'intègre pas la totalité des informations.
- Les équations utilisées dans les modèles de risque prennent en compte chaque facteur de risque, non pas selon un mode binaire (hypertendu : OUI/NON), mais en intégrant la valeur exacte du paramètre mesuré (niveau de pression artérielle systolique en mmHg). Elles fournissent donc un calcul mathématique du RCV global qui de par sa nature est précis et reproductible.

#### I.2. En ce qui concerne la reproductibilité inter-praticiens

Sept études ont évalué la qualité de l'estimation du RCV global par des médecins en fonction de la méthode d'estimation utilisée, soit à partir de quelques cas théoriques (134-136), soit à partir de petites séries de patients (97,137-139).

- L'analyse de ces études montre qu'il existe une grande variabilité de l'estimation par sommation des facteurs de risque par les médecins et qu'une erreur d'estimation se traduit globalement par une surestimation du risque qui semble liée à la qualification du praticien (spécialiste ou généraliste).
- Ainsi, dans l'étude de Pignone *et al.* (134) les 12 cas théoriques proposés avaient un RCV global compris entre 1 et 22 %. Dans 6 cas sur 12 (pour lesquels le RCV global estimé par l'équation de Framingham était compris entre 5 et 22 %) 75 % des médecins avaient surestimé le risque avec une différence de plus de 10 %. La surestimation moyenne était plus élevée pour les cas à risque cardio-vasculaire faible (7,8 fois l'estimation de Framingham) et intermédiaire pour les cas à risque cardio-vasculaire modéré (2,8 fois). Elle était faible pour les cas à risque cardio-vasculaire élevé (1,5 fois). Dans cette même étude, l'analyse des facteurs de risque suggérait que la présence d'un taux de cholestérol sanguin élevé entraînait une plus forte surestimation par rapport aux cas où ce facteur était absent.
- Wilson *et al.* (97) ont comparé, à partir des données de l'étude de Framingham, la performance de discrimination (*index C\**) d'un modèle de risque, d'un score dérivé de

ce même modèle et de la sommation des facteurs de risque. Les index C obtenus étaient respectivement de 0,74, 0,73, et 0,69 chez les hommes, et de 0,77, 0,76 et 0,72 chez les femmes. Ceci montre qu'un modèle de Framingham et un score qui en est dérivé sont à peu près équivalents en termes de performance de discrimination et que la sommation des facteurs de risque est moins performante.

### **I.3. En ce qui concerne le choix du seuil d'intervention**

La relation entre le niveau de pression artérielle ou de cholestérolémie et la morbi-mortalité cardio-vasculaire est croissante, continue et linéaire (140). Il en résulte que le choix d'un seuil d'anormalité, pour définir l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie, est arbitraire.

De même, quelle que soit la méthode utilisée pour estimer le RCV global (sommation ou modèle de risque), le choix d'un seuil d'intervention thérapeutique est également arbitraire. Les critères à prendre en compte pour choisir ce seuil sont discutés dans le paragraphe II.2 ci-après).

### **I.4. En ce qui concerne l'impact sur les événements cardio-vasculaires**

L'efficacité sur la prévention des accidents cardio-vasculaires d'une stratégie de décision thérapeutique fondée sur l'utilisation d'un modèle de risque par rapport à une stratégie reposant sur la sommation nécessite d'être confirmée par des études spécifiques. En effet, si des essais contrôlés randomisés (*tableau 35*, annexe 3) ont montré le bénéfice d'un traitement antihypertenseur ou d'une statine chez des patients cumulant plusieurs facteurs de risque, aucune étude n'a évalué la performance de l'estimation du RCV global par un modèle pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

### **I.5. En ce qui concerne la diffusion de l'outil**

Des modèles de risque sont proposés par différents revendeurs de logiciels médicaux, ainsi que sur les sites Internet spécialisés. Le nombre de médecins utilisant de manière courante un logiciel d'estimation du RCV global est inconnu en France en 2004. Cependant une enquête réalisée en 2001 auprès d'un échantillon de 200 médecins généralistes montrait que 86 % étaient équipés d'ordinateurs à des fins professionnelles et que 80 % avaient accès à Internet d'après l'enquête Taylor Nelson Sofres Santé de 2001 ([www.tns-sofres.com](http://www.tns-sofres.com)).

L'informatisation croissante des médecins pour la télétransmission rendue obligatoire depuis fin 1998 devrait faciliter la mise en place de cet outil.

## **II. FACTEURS LIMITANT L'UTILISATION DES MODÈLES DE RISQUE**

L'utilisation des modèles de risque est limitée par différents facteurs comme la définition du RCV global estimé, le choix de la valeur seuil de ce RCV global, la précision de l'estimation du RCV global et l'apport des autres FdeRCV dans l'estimation du RCV global.

### **II.1. Choix d'une définition du risque cardio-vasculaire global**

Le choix d'une définition du RCV global est fonction du modèle de risque utilisé, de l'objectif de prévention et de l'événement cardio-vasculaire prédit.

#### **II.1.1. Choix en fonction du modèle de risque**

L'utilisation d'un modèle de risque impose de prendre comme définition du RCV global celle qui a été adoptée dans le cadre de l'étude qui a permis d'établir ce modèle sur une



population donnée. En 2004 aucun modèle de risque validé sur une cohorte représentative de la population française n'a été publié.

- Les modèles de Framingham proposent un large choix d'événements prédits (morbidité ou mortalité, événements coronariens ou vasculaire cérébraux). Ces modèles nécessitent un ajustement car la prévalence des maladies cardio-vasculaires est plus faible en France qu'aux États-Unis (voir paragraphe IV.2 ci-après).
- Les modèles SCORE ne proposent qu'une estimation de la mortalité (coronarienne ou liée à d'autres causes cardio-vasculaires).

### II.1.2. Choix en fonction de l'objectif de la prévention

Le RCV global dépend de l'objectif de prévention qui peut être de réduire la mortalité ou de réduire la morbidité. Le choix est influencé par la corrélation morbidité/mortalité observée pour la pathologie concernée, par les données épidémiologiques disponibles et par la préférence du patient.

#### — *Corrélation morbidité/mortalité*

La corrélation observée pour une pathologie donnée entre la morbidité et la mortalité dépend de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'efficacité des traitements disponibles. Ainsi la mortalité par AVC est en baisse en France, mais l'incidence des accidents vasculaires cérébraux augmente avec l'âge et cette pathologie constitue la première cause de handicap acquis chez l'adulte.

#### — *Données épidémiologiques*

En France les données de prévalence disponibles pour l'ensemble de la population française concernent essentiellement la mortalité cardio-vasculaire (registre de mortalité Inserm CepiDC). À l'exception du projet MONICA, dans le cadre duquel des données d'incidence et de prévalence ont été publiées pour les villes de Strasbourg, Lille et Toulouse, aucune donnée exhaustive de morbidité cardio-vasculaire dans la population française n'est disponible. Dans l'optique d'une validation d'un modèle sur des données françaises, cette contrainte inciterait donc à préférer la prédiction d'un risque de mortalité, malgré les limites des données issues des certificats de décès.

#### — *Préférence du patient*

À la notion de RCV global pour lequel l'information donnée au patient sera « vous avez 5 % de risque de faire un infarctus à 10 ans », le patient va opposer celle de l'altération de sa qualité de vie : « Qu'est-ce que cela implique sur ma qualité de vie durant 10 ans ? »

### II.1.3. Choix en fonction de l'événement prédit

Le choix de l'événement prédit (risque coronarien, risque vasculaire cérébral ou les deux) dépend à la fois de la préférence du patient et de l'horizon du risque.

#### — *Préférence du patient*

La préférence du patient est influencée par la perception qu'a le patient du caractère plus ou moins invalidant de la pathologie et de son accessibilité à un traitement efficace. Ainsi, on peut supposer que si l'infarctus du myocarde était perçu par un patient comme moins invalidant qu'un accident vasculaire cérébral, sa préférence irait vers la prévention du risque d'accident vasculaire cérébral et non du risque d'infarctus. Le choix éclairé du patient dépend donc de la qualité de la relation médecin/patient et de l'information délivrée au patient.

— *Horizon du risque*

Le RCV global diffère s'il est estimé à 5 ans, sur la vie entière ou si on raisonne en termes de nombre d'années de vie perdues. Ainsi, pour un homme âgé de 40 ans ayant une cholestérolémie < 5,2 mmol/l (2 g/l) le risque de faire un accident coronarien dans les 10 ans (calculé selon l'équation de Framingham (97)) est en moyenne de 3 %, alors que ce même risque calculé sur la vie entière (en fait RCV global cumulé jusqu'à 80 ans) est de 31 % (141). Compte tenu de l'importance de l'âge dans les équations d'estimation du RCV global, pour un sujet jeune le risque est relativement faible (moins de 10 %). De ce fait, estimer un RCV global à moyen terme (5 à 10 ans) peut décourager un patient jeune et freiner son adhésion au traitement.

II.1.4. Choix en fonction du bénéfice attendu

Les données de la littérature montrent qu'en prévention primaire le bénéfice relatif d'un traitement est constant dans les différents sous-groupes de patients et que le bénéfice absolu lié à ce traitement augmente proportionnellement à la valeur du RCV global du sujet non traité (10,142-144). Il en résulte qu'une stratégie thérapeutique ayant pour objectif un bénéfice maximal prendra comme seuil décisionnel le RCV global.

Cependant, le bénéfice absolu étant, dans les essais thérapeutiques, estimé pour une durée de traitement restreinte au temps de l'étude (5 ans en moyenne), il n'est pas documenté pour une projection sur la vie entière. De ce fait, lorsque le traitement est prescrit à des sujets jeunes, qui sont donc appelés à prendre un traitement toute leur vie, l'estimation du bénéfice lié au traitement reste incomplète.

II.2. Choix du seuil d'intervention thérapeutique

En théorie la valeur seuil du RCV global à partir de laquelle une stratégie thérapeutique (médicamenteuse ou non) sera mise en œuvre est un compromis entre le bénéfice (lié au traitement) attendu pour le patient et les contraintes liées à ce même traitement (contraintes économiques, contraintes liées aux effets indésirables). Mais, en pratique, le choix du seuil de RCV global à partir duquel un sujet devra bénéficier d'une prise en charge thérapeutique correspond à un choix de santé publique. Idéalement, il devrait être documenté sur la base de données scientifiques (données épidémiologiques réelles ou théoriques de simulation) qui permettent d'évaluer à l'échelle de la population concernée l'impact de cette valeur seuil en termes de rapport coût/bénéfice (effectif de population à traiter, coût de la prise en charge) ou investissement/bénéfice (gain en termes d'années de vie gagnées sans événement cardio-vasculaire).

Les questions suivantes devront donc être discutées : 1) la distribution du RCV global est-elle connue ou mesurable ? 2) Le volume de l'effectif à traiter en fonction du seuil de RCV global est-il calculable ? 3) Le bénéfice attendu lié à l'intervention thérapeutique est-il connu ou mesurable ?

II.2.1. La distribution du RCV global est-elle connue ou mesurable ?

Pour étudier la distribution du risque dans la population à traiter, il est nécessaire d'identifier les critères spécifiques à cette population qui seront les plus prédictifs. Baker *et al.* (145) ont identifié l'âge et le sexe comme critères prédictifs d'une population d'Auckland représentative de la population néo-zélandaise (*tableau 24*). En effet, le choix d'une valeur seuil pour le RCV global, identique pour l'ensemble de la population, conduisait, en prévention primaire, à intervenir préférentiellement chez les hommes et les sujets les plus âgés.

**Tableau 24.** Impact du seuil de RCV global sur la décision thérapeutique chez des sujets indemnes de tout accident cardio-vasculaire, selon Baker *et al.*, 2000 (145).

Age	Nbre de	RCV global moyen à	Proportion de sujets traités par seuil de RCV global (%)
-----	---------	--------------------	--

(années)	sujets	5 ans par classes d'âge	< 5	5-9	10-14	15-19	= 20
<b>Hommes</b>							
35-49	320	3,4	82	13	2	1	2
50-64	325	10,3	22	38	17	11	12
65-79	283	19,6	0	5	19	23	53
<b>Femmes</b>							
35-49	315	1,1	98	2	0	0	0
50-64	293	5,4	65	23	7	2	3
65-79	258	11,7	12	35	26	11	16

Cet exemple souligne l'impact prédictif fort de l'âge dans les modèles de risque, qui se traduit par le fait que les sujets d'âge avancé ont quasi systématiquement un risque plus élevé que les sujets jeunes, quel que soit le nombre de facteurs de risque associés. L'influence de l'âge dans les modèles de risque aboutit à traiter en priorité les sujets âgés si on se base sur un seuil unique de risque.

- L'*European Task Force* préconise un seuil unique de risque annuel de 2 % (ou 20 % à 10 ans), calculé en estimant le risque cardio-vasculaire d'un sujet jeune comme s'il avait 60 ans. Ce type de projection dans le temps élimine artificiellement l'effet prédictif de l'âge et n'a jamais été évalué en pratique.
- Une option plus pertinente pour les sujets jeunes serait de raisonner sur un indicateur de risque vie entière.
- Une autre solution serait de choisir un seuil différent par catégorie d'âge : un seuil bas pour les plus jeunes et de plus en plus élevé par catégorie d'âge croissant. Ce choix amènerait à intervenir chez des sujets jeunes dont le RCV global serait faible mais dont le risque relatif serait élevé par rapport à un sujet de même âge sans facteurs de risque. Ce type d'approche a été mis en œuvre dans le cadre de l'action de prévention Cœur 2001, fondée sur la mesure individuelle du RCV global, et conduite dans le cadre du service de médecine du travail de la SNCF ([www.union-mutuelles-cheminots.fr/prevention\\_sante/coeur2001.asp](http://www.union-mutuelles-cheminots.fr/prevention_sante/coeur2001.asp)). Une estimation individualisée du RCV global a été proposée à chaque agent SNCF, afin d'évaluer la distribution du risque dans les 3 tranches d'âge suivantes : <35 ans, 35-45 ans et >45 ans. Pour identifier les 5 % d'agents les plus à risque, la valeur seuil de RCV global était de 4 % avant 35 ans, 12 % entre 35 et 45 ans et 19 % après 45 ans.

## II.2.2. Le volume de l'effectif à traiter en fonction du seuil de RCV global est-il calculable ?

Les données sur la distribution du risque dans les différentes catégories de population permettent d'estimer dans chaque catégorie le volume de l'effectif situé au-dessus de la valeur seuil du RCV global. Muntner *et al.* (146), Wierzbicki *et al.* (70), Baker *et al.* (145), et Wilson *et al.* (147) ont proposé d'évaluer, par des simulations, l'impact de la valeur seuil du RCV global sur le nombre de sujets à traiter (tableau 25). La qualité méthodologique varie entre les études : ainsi, dans l'étude de Baker *et al.* (145), les notions « d'hypertrophie ventriculaire gauche » ou de « l'existence ou de l'absence d'un traitement » n'ont pas été intégrées dans le modèle de risque, et les auteurs utilisent pour calculer le RCV global des valeurs de pression artérielle « corrigées » afin d'éliminer l'effet du traitement (12 % des sujets étaient traités). Cette correction correspond à l'effet décrit dans les essais contrôlés randomisés (+ 12 mmHg pour la systolique, + 6 mmHg pour la diastolique).

L'analyse de ces études montre que le nombre de sujets à traiter varie avec la valeur seuil du RCV global (dans les études de Baker *et al.* et Wierzbicki *et al.* ce nombre était d'autant plus élevé que le seuil de RCV global est bas), mais également avec l'âge (Wilson *et al.* concluaient qu'il était préférable de privilégier une stratégie de dépistage simple basée sur

le seul critère d'âge). En conclusion, ces études illustrent les différents problèmes d'applicabilité des modèles de risque, en fonction de l'âge et du sexe des sujets.

**Tableau 25.** Études évaluant l'impact du seuil de RCV global sur le volume de l'effectif à traiter.

Auteur, réf.	Type d'étude	Résultats
Muntner <i>et al.</i> , 2002 (146)	- Recommandations du JNC-VI sur la population américaine de la NHANES III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La décision de traiter les 62 millions d'Américains ayant une pression artérielle &gt; 140/90 mmHg aboutissait à traiter 68 % de la population.</li> <li>- La combinaison de la valeur seuil de pression artérielle (140/90 mmHg) avec la stratification du RCV global telle qu'elle était recommandée aboutissait à ignorer 1 % des sujets hypertendus considérés à bas risque et à traiter 6 % des sujets non hypertendus.</li> </ul>
Baker <i>et al.</i> , 2000 (145)	- Recommandations néo-zélandaises appliquées par simulation sur un échantillon de 2158 sujets âgés de 35-79 ans (extrait de la population de l'étude <i>Auckland University Heart and Health Study</i> ), avec extrapolation des estimations à l'ensemble de la population d'Auckland (390 492 sujets)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'application stricte des recommandations néo-zélandaises<sup>§</sup> (traitement des sujets avec une HTA modérée si RCV global à 5 ans &gt; 10 % <i>i.e.</i> 2 % par an) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ amenait à interrompre le traitement chez 3% des sujets et à débiter un traitement chez 8 % ;</li> <li>➤ un traitement médicamenteux était justifié chez 17 % des sujets, ce qui permettait d'éviter 4 % d'événements cardio-vasculaires supplémentaires</li> </ul> </li> <li>- Si on appliquait un seuil de RCV global de 20 % à 5 ans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 6 % des sujets devaient interrompre leur traitement et 5% en débiter un ;</li> <li>➤ un traitement médicamenteux était justifié chez 11 % des sujets, ce qui permettait d'éviter 1 % d'événements supplémentaires.</li> </ul> </li> <li>- Lorsque les données étaient analysées par classe d'âge, les résultats montraient qu'une stratégie basée sur une valeur seuil unique de RCV global, quel que soit l'âge, aboutissait à traiter davantage de sujets chez les plus de 65 ans. Pour un seuil de 10 %, il était recommandé de traiter 48 % des sujets de 65-79 ans et seulement 2 % des 35-49 ans.</li> </ul>
Wilson <i>et al.</i> , 2003 (147)	- Enquête de santé britannique réalisée en 1998 chez 6307 sujets <sup>f</sup> âgés de 30-74 ans, sans antécédent d'accident vasculaire cérébral, ni d'infarctus du myocarde. Quatre stratégies permettant d'identifier des patients dyslipidémiques ont été comparées, en appliquant à une population de 6 307 sujets (dont 17 % étaient à haut risque cardio-vasculaire) différentes recommandations ou modèles de risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selon la stratégie considérée la proportion de sujets dépistés était :               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ l'application des recommandations nationales permettait de dépister 43 % de la population et d'identifier 81 % des sujets à haut risque ;</li> <li>➤ l'application des tables de Sheffield dépistait 73 % de la population et permettait d'identifier 100 % des sujets à haut risque ;</li> <li>➤ la stratégie de dépistage de tous les sujets de plus de 50 ans (sur le seul critère d'âge) permettait de dépister 46 % de la population et d'identifier 93 % des sujets à haut risque ;</li> <li>➤ la stratégie qui reposait sur une estimation du risque fixant la valeur du rapport cholestérol total / HDL-cholestérol à 5,3 pour les hommes et 4,6 pour les femmes, permettait de dépister 18 % de la population et d'identifier 76 % des sujets à haut risque.</li> </ul> </li> <li>- Les auteurs concluaient qu'il était préférable de privilégier une stratégie de dépistage simple basée sur le seul critère d'âge.</li> </ul>

**Tableau 25** (suite). Études évaluant l'impact du seuil de RCV global sur le volume de l'effectif à traiter.

Auteur, réf.	Type d'étude	Résultats
Wierzbicki <i>et al.</i> , 2000 (70)	- Simulation sur un échantillon de 400 sujets britanniques (suivis dans 4 cliniques de prévention des maladies cardio-vasculaires) de l'application de différents modèles de risque (score de Dundee, Framingham <sup>ψ</sup> , PROCAM)	- Selon le modèle considéré et la recommandation suivie, la proportion de patients à traiter variait chez les hommes de 18 à 83 %. ➤ Le choix d'un seuil de RCV global de 2% par an (Framingham) amenait à traiter 35 % des hommes ou des femmes et 54 % des sujets diabétiques. ➤ Le choix d'un seuil de RCV global de 3% par an amenait à traiter 18 % des hommes ou des femmes, et 26 % des sujets diabétiques.

§ = en partant d'une hypothèse de réduction du RCV global de 25 % grâce au traitement, et sachant que 12 % de la population étaient déjà traités ; \* = le risque considéré était le risque d'événements cardio-vasculaires (fatals ou non) à 5 ans, estimé avec l'équation de Framingham (92) ; # = en l'absence de tout traitement, 1 139 événements cardio-vasculaires parmi les 27 368 événements prédictibles ont été observés chez les 390 492 sujets inclus ; ψ = modèle original ainsi que les différents calculateurs basés sur ce modèle proposés dans les recommandations européennes, britanniques et néo-zélandaises ; f = 17 % de la population incluse, (IC<sub>95</sub> % = 16-18 %) avaient un risque d'accident coronarien à 10 ans (estimé par le modèle de Framingham) ≥ 15 % ; ϕ = en prenant comme critère de référence le « risque d'accident coronarien », différentes stratégies d'identification des sujets à dépister ont été appliquées et comparées à la proportion de sujets identifiés comme étant à haut risque cardio-vasculaire ; φ = vitamines, antihypertenseur, antiagrégant plaquettaire, hypocholestérolémiant.

### II.2.3. Le bénéfice attendu lié à l'intervention thérapeutique est-il connu ou mesurable ?

La connaissance du bénéfice que l'on attend des différentes interventions possibles pour réduire le risque cardio-vasculaire permet de simuler l'application de ce bénéfice à des sujets sélectionnés selon différents seuils de risque et d'en modéliser l'impact en termes de gain d'espérance de vie ou d'années de vie sans événement cardio-vasculaire. La recherche documentaire n'a identifié aucune étude évaluant le bénéfice vie entière des différents traitements de prévention cardio-vasculaire.

Trois auteurs (148-150) ont utilisé les résultats d'essais contrôlés randomisés ou de méta-analyses, qui évaluaient le bénéfice d'un traitement hypocholestérolémiant ou antihypertenseur, pour simuler l'impact du traitement sur l'espérance de vie.

- Kassai *et al.* (149) ont comparé des indicateurs du bénéfice d'un traitement (*bénéfice absolu\**, *NST\**) au « gain d'espérance de vie » lié au traitement. La modélisation construite à partir des données de la méta-analyse INDANA (151) sur un traitement antihypertenseur montrait qu'à l'âge de 40 ans le bénéfice absolu du traitement à 10 ans était de 0,4 %, et permettait un gain d'espérance de vie de 2,6 mois sur 10 ans et de 24,4 mois sur la vie entière.
- Ulrich *et al.* (150) ont modélisé (à partir d'une prédiction à 5 ans du risque coronarien dans une population fictive comprenant différents profils de facteurs de risque) le risque d'accident coronarien cumulé sur la vie entière et le nombre de sujets n'ayant eu aucun accident coronarien à 95 ans. Ils ont simulé l'impact d'un traitement par statine prescrit à 40, 50 ou 60 ans sur le gain d'années de vie sans événement coronarien. La simulation du risque coronarien vie entière suggérait que si l'on choisit une valeur seuil unique de RCV global bas (3 % par an dans les recommandations britanniques), beaucoup d'individus n'atteignaient pas ce seuil avant un âge avancé alors que leur risque cumulé sur plusieurs années était élevé. Cette simulation permettait de prédire l'âge à partir duquel un traitement par statine induisait un bénéfice optimal en termes de gain d'années de vie sans événement coronarien. Cette approche peut être particulièrement intéressante pour la prise en charge des sujets jeunes.
- Wald et Law (148) ont modélisé sur une population fictive, à partir des données issues des méta-analyses et essais randomisés publiés sur l'efficacité et les effets secondaires de quatre médicaments (vitamines, anti hypertenseur, antiagrégant plaquettaire, hypocholestérolémiant), l'effet d'une polypilule associant ces quatre traitements. Les

auteurs montraient que la polypilule permettait de réduire le risque d'événements coronariens de 88 % (IC<sub>95%</sub> = 84-91 %) et le risque d'événements vasculaires cérébraux de 80 % (IC<sub>95%</sub> = 71-87 %), et occasionnait 8 à 15 % d'effets secondaires.

### II.3. Problèmes posés par la précision du risque prédit

La valeur estimée dans les modèles de risque du RCV global doit être considérée davantage comme une valeur probable que comme une valeur théorique absolue. Une estimation de la précision du RCV global (matérialisée par un intervalle de confiance) a été proposée par les investigateurs de l'étude de Framingham (61) :

- pour un homme âgé de 55 ans, non fumeur, non diabétique, ayant une pression artérielle systolique mesurée à 170 mmHg, un cholestérol total à 6,5 mmol/l (2,5 g/l), un HDL-cholestérol à 1,24 mmol/l (0,48 g/l) et pour lequel aucun signe électrocardiographique d'HVG n'a été observé, le risque de survenue à 10 ans d'un accident coronarien est de 18 % (IC<sub>95%</sub> = 15-21 %<sup>i</sup>) ;
- si cet homme a une hypertrophie ventriculaire gauche, le risque de survenue à 10 ans d'un accident coronarien est de 36 % (IC<sub>95%</sub> = 23-52 %) ;
- l'interprétation la plus exacte du RCV global pour la décision individuelle n'est pas : « le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire dans les 10 ans chez ce patient est de 18 % », mais plutôt « dans une population de mêmes caractéristiques cliniques que ce patient, le pourcentage de patients qui feront un accident cardio-vasculaire dans 10 ans est estimé à 18 % ».

## III. UTILISATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL COMME AIDE À LA COMMUNICATION ET À L'ÉDUCATION DU PATIENT

### III.1. Intérêt de l'utilisation du RCV global comme outil de communication

Les études présentées dans le chapitre *Revue systématique des outils d'estimation du risque cardio-vasculaire et leur degré de validation* précédent (paragraphe II.2.4) et en particulier la revue de la *Cochrane Library* (132) suggèrent (avec un niveau de preuve faible) que l'utilisation du RCV global comme outil de communication pourrait avoir un impact positif sur les processus de soins et les comportements des patients. Néanmoins, les données publiées sont insuffisantes pour expliquer les mécanismes de cet impact sur la décision des médecins et des patients.

### III.2. Influence de la présentation du RCV global sur l'interprétation du risque

#### III.2.1. Indicateurs de présentation

Différents indicateurs de présentation du RCV global ont été décrits dans le paragraphe II.3.2 du chapitre *Rappel sur les maladies, le risque et les facteurs de risque cardio-vasculaire : définition, prévention, épidémiologie, recommandations et état des pratiques* : risque absolu (RA), risque relatif, réduction absolue du risque, réduction relative du risque, bénéfice absolu, bénéfice relatif, nombre de sujets à traiter (NST).

Les termes relatif et absolu font référence à des entités différentes : la réduction relative du risque (ou bénéfice relatif) ne se rapporte pas au bénéfice individuel du traitement, tandis que la réduction absolue du risque (ou bénéfice absolu) estime le bénéfice individuel en intégrant à la fois le bénéfice du traitement et le risque de la population pour laquelle ce bénéfice a été observé (152). En effet, le bénéfice relatif reste stable d'une population à

---

<sup>i</sup> La différence d'amplitude de l'intervalle de confiance s'explique par la faible prévalence de l'HVG dans la population de l'étude de Framingham, qui entraîne une imprécision dans la mesure.

l'autre, alors que la réduction absolue du risque diffère selon le RCV global initial, c'est-à-dire les caractéristiques de la population à partir de laquelle il a été estimé (caractéristiques géographiques, critères d'inclusion dans un essai thérapeutique). L'impact d'un traitement sur la réduction absolue du risque est d'autant plus important que ce dernier est initialement élevé (145,153,154).

Le choix de l'indicateur influe sur la perception du risque d'événement cardio-vasculaire perçu par le patient et son médecin, bien que ces indicateurs reflètent le même résultat (155).

- Ainsi, un patient exposé à un facteur de risque au sein d'une population générale pour laquelle le RCV global est de 2 % ( $RA_{\text{de réf.}}$ ) chez les sujets non exposés (*tableau 26*) ayant un RCV global (ou absolu) estimé à 10 % aurait un risque relatif 5 fois supérieur à celui de la population générale. Une prise en charge thérapeutique permettrait de réduire de 30 % son RCV global.
- Lorsque le RCV global après traitement est présenté sous forme de réduction de risque, l'information perçue est différente si on parle d'une réduction relative de risque de 30 %, ou bien d'une réduction absolue de 3%. De même, s'il est présenté sous forme de NST, l'information donnée au médecin sera qu'il faut traiter 33 sujets pour éviter l'événement cardio-vasculaire prédit.

**Tableau 26.** Exemple sur les indicateurs de présentation du risque.

	Population générale non exposée	Patient exposé non traité
RCV global (ou risque absolu, RA)	2 %	10 %
Différence absolue de risque		$10 - 2 = 8 \%$
Risque relatif (RR)		$10/2 = 5$
		Patient exposé traité
RCV global (ou risque absolu, RA)		7 %
Différence absolue de risque		$7 - 2 = 5 \%$
Risque relatif (RR)		$7/10 = 0,7$
Bénéfice absolu du traitement (ou réduction absolue du risque, RAR)		$10 - 7 = 3 \%$
Bénéfice relatif du traitement (ou réduction relative du risque, RRR)		$10 - 7/10 = 30\%$

### III.2.2. Format de présentation

Les formats de présentation du RCV global disponibles peuvent être chiffrés ou graphiques. Ils influent également sur la perception du risque. Elting *et al.* (156) ont évalué l'influence de différentes présentations graphiques sur la décision thérapeutique, dans la simulation d'un essai en cancérologie. Selon le format de présentation du risque, le pourcentage de décisions correctes (décision d'interrompre ou de poursuivre un essai thérapeutique, sur la base d'analyses intermédiaires) variait de 43 à 82 %.

### III.2.3. Mode de communication du risque

La perception du risque varie avec l'interlocuteur à qui est délivrée l'information (médecin généraliste, infirmière, population générale). Elle varie également avec l'ordre dans lequel est présentée l'information (135,157,158).

### III.3. Conclusion

L'estimation du RCV global a pour objectifs d'orienter la décision thérapeutique (définir le type de prise en charge) afin de réduire le risque d'événement cardio-vasculaire et de diminuer le RCV global quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque. L'efficacité d'une utilisation de ces modèles comme outil de communication pour modifier les pratiques médicales ou les comportements des patients a été suggérée par différentes études. Cependant son utilisation nécessite de connaître différents formats et méthodes de présentation (indicateur de risque choisi, format graphique, mode de présentation orale) dans la mesure où ceux-ci peuvent induire, pour une même valeur de risque, des perceptions différentes. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer la pertinence et la validité des stratégies décisionnelles pouvant être mises en place lors de l'utilisation des modèles de risque. Le problème du seuil décisionnel thérapeutique reste en suspens, le choix de la valeur seuil du RCV global dépendant à la fois des connaissances médicales et scientifiques, des caractéristiques des populations concernées, d'arguments médicaux-économiques et de choix de santé publique.

## IV. QUEL MODÈLE DE RISQUE CHOISIR ET POUR QUELLE UTILISATION ?

### IV.1. Framingham ou SCORE ?

Selon l'avis du groupe de travail, parmi l'ensemble des modèles de risque publiés, deux équations semblent rassembler un consensus professionnel : Framingham recalibré, modèle ayant été le plus largement validé prospectivement ; et SCORE, modèle dérivé de populations proches de la population française en termes de prévalence des maladies cardio-vasculaires. Une présentation du mode d'utilisation de ces deux modèles est présenté en annexe 6. Le choix de l'un ou de l'autre dépendra des objectifs visés et devra être discuté au regard des arguments suivants :

- quel est l'événement prédit par l'outil (mortalité, morbidité, accident coronarien, accident vasculaire cérébral, l'un ou l'autre) ?
- quelle(s) est(sont) la(es) variable(s) prise(s) en compte par l'outil ?
- quel horizon de temps a été choisi pour la prédiction de l'événement ?
- sur quel(s) type(s) de population(s) l'outil est-il utilisable, avec quel risque d'erreur ?
- quel est le degré de précision de l'estimation du risque cardio-vasculaire apporté par l'outil ? La précision avec laquelle aura été établi le seuil décisionnel thérapeutique, offrant le meilleur compromis entre le bénéfice attendu lié au traitement et les contraintes de ce dernier, déterminera la précision minimale requise avec laquelle il conviendra d'estimer le RCV global sans traitement ;
- l'outil a-t-il été validé sur la base d'études épidémiologiques françaises de bonne qualité méthodologique ?

### IV.2. Comparaison des avantages et limites de ces modèles

Le *tableau 27* présente une synthèse des réponses aux questions soulevées dans le chapitre précédent en ce qui concerne les modèles de Framingham (92,97) et de SCORE (109).



— *Framingham*

- L'étude de Framingham a fourni différents modèles, dans des populations variées, pour estimer le risque cardio-vasculaire de morbidité ou de mortalité soit coronarienne soit vasculaire cérébrale.
- Les modèles de Framingham auxquels se réfère le *tableau 27* peuvent être indifféremment celui décrit par Wilson *et al.* en 1998 (97) ou par Anderson *et al.* en 1991 (92), qui ont été utilisés dans la plupart des études de validation (*tableau 20*).
- Ces modèles (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont performants pour classer les patients et prédire un risque d'événement cardio-vasculaire à 5 ou 10 ans.
- Un ajustement (ou recalibration) dans les populations pour lesquelles la prévalence des maladies cardio-vasculaires est basse est indispensable.
- Les résultats concordants d'études réalisées dans des populations françaises, espagnoles et allemandes suggèrent que la division du chiffre de RCV global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 1,5 et 2 suffit à cette recalibration.

— *SCORE*

- Les modèles de SCORE, publiés en 2003, sont issus de différentes études de cohortes européennes, deux équations de risque ayant été élaborées en fonction de la prévalence faible ou forte des maladies cardio-vasculaires.
- Ces modèles permettent de classer les patients par niveaux de risque. Leur performance n'a pas été évaluée dans une population française représentative.
- Ils ne permettent de prédire que des événements de mortalité (décès par maladie coronarienne ou par maladie cardio-vasculaire non coronarienne), ce qui représente au plan épidémiologique la garantie d'une meilleure qualité de mesure de l'événement, mais le risque de mortalité peut être moins pertinent pour le clinicien par rapport à un événement de morbidité.

**Tableau 27.** Comparaison des modèles SCORE et Framingham pour différents critères de choix d'un outil d'estimation du RCV global.

	<b>SCORE</b>	<b>Framingham</b>
<b>Événement prédit</b>	- Mortalité cardio-vasculaire estimée comme la somme du risque de mortalité coronarienne et du risque de mortalité non coronarienne	- Morbidité cardio-vasculaire : des modèles distincts ont été utilisés pour l'accident vasculaire cérébral, l'accident coronarien, les autres événements cardio-vasculaires
<b>Variables</b>	- Sexe - Tabagisme actuel - Cholestérol - Pression artérielle systolique - Âge	- Sexe - Tabagisme actuel - HDL-cholestérol - Pression artérielle systolique - Cholestérol - Diabète - Hypertrophie ventriculaire gauche - Âge - Traitement antihypertenseur
<b>Horizon</b>	- Horizon illimité entre 40 et 65 ans	- Horizon limité entre 4 à 10 ans (âge 30-74 ans)
<b>Validité interne</b>	- Plusieurs cohortes d'où une hétérogénéité des modes de recrutement, des mesures et du suivi	- Une étude de cohorte de qualité exemplaire
<b>Précision de l'estimation</b>	- Non documentée	- Documentée : mais degré de précision faible chez les diabétiques et chez les patients présentant une HVG (du fait d'effectifs réduits dans la cohorte)

**Tableau 27 (suite).** Comparaison des modèles SCORE et Framingham pour différents critères de choix d'un outil d'estimation du RCV global.

	<b>SCORE</b>	<b>Framingham</b>
<b>Transportabilité du modèle à d'autres populations</b>	- Modèle dérivé à partir des cohortes belges, italiennes et espagnoles - Modèle validé sur les cohortes	- Modèle multivalidé sur une grande variété de cohortes - Recalibration possible dans les cohortes à faible

	allemande et française	prévalence (proposée sur des données françaises, anglaises et espagnoles)
<b>Utilisation du modèle dans des populations françaises</b>	- Sur l'enquête prospective parisienne (index C = 0,71)	- Sur l'enquête PCV Metra (avec recalibration), sur les données INSIGHT, sur les données PRIME

\* = (118) l'index C est équivalent à l'aire sous la courbe (ROC) : un index égal à 0,5 exprime que le modèle ne fait pas mieux que le hasard, un index égal à 1 exprime que le modèle discrimine parfaitement les malades des non-malades.

### IV.3. Utilisation des modèles de risque

- L'utilisation des modèles de risque doit rester réservée aux situations de prévention primaire. Ils ne doivent pas être utilisés pour des patients justifiant d'une prise en charge spécifique comme les diabétiques (de type 1 ou de type 2 insulino-dépendants) ou les sujets ayant une hypercholestérolémie familiale.
- Les modèles de risque permettent de classer les patients par niveau de risque et de prédire un risque d'événement cardio-vasculaire à long terme.
- Les avantages attendus d'un tel outil standardisable sont l'optimisation de la prise en charge des patients, l'amélioration des échanges interprofessionnels et une utilisation du RCV global comme support de communication soignant-soigné pour inciter les soignés aux changements d'habitudes de vie et à une meilleure adhésion à leur traitement.
- En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de préconiser une stratégie reposant sur une estimation du RCV global par un modèle de risque avec la certitude du bénéfice qu'elle apporterait sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire, par rapport à une stratégie basée sur la sommation de facteurs de risque.

## V. CONCLUSION

L'estimation du RCV global par un modèle de risque, du fait de son expression mathématique, fournit une estimation du risque quantifiée, précise, et reproductible. La comparaison faite sur les données de l'étude de Framingham montre également qu'elle permet une classification des patients par niveau de RCV global plus exacte que la sommation des facteurs de risque (97).

En termes d'impact sur la prévention des maladies cardio-vasculaires, aucune des deux stratégies n'a montré sa supériorité par rapport à l'autre dans le cadre d'études expérimentales comparatives. Une telle étude serait de conception difficile sur le plan de sa méthodologie et de sa mise en œuvre : difficulté de standardisation de chaque stratégie, problème de préservation de l'aveugle et de l'indépendance des populations sur lesquelles les stratégies seront comparées, facteurs de confusion multiples (culturels, organisationnels) pouvant influencer sur l'efficacité d'une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire.

De nombreuses questions restent en suspens sur l'utilisation du RCV global comme aide à la décision thérapeutique lors de la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire (outil décisionnel) et comme aide à la mise en œuvre de cette prise en charge (outil de communication).

- Certaines de ces questions sont assez bien documentées dans la littérature sur la base de données épidémiologiques essentiellement anglo-saxonnes.
- D'autres restent à évaluer : les conséquences épidémiologiques et médico-économiques du choix d'un seuil de RCV global pour décider une prise en charge thérapeutique pourraient être modélisées, puis validées dans une population dans laquelle les facteurs de risque et l'incidence des maladies cardio-vasculaires seraient bien documentés. En 2004, de telles modélisations validées sur des populations françaises ne sont pas disponibles.

- Enfin, des besoins de recherche persistent pour mieux comprendre l'évolution de la structure du risque dans le temps ainsi que le modèle d'effet des différents traitements bénéfiques pour le prévenir.

Les membres du groupe de travail précisent que :

- les connaissances acquises sur la base des études publiées permettent d'affirmer un bénéfice des traitements préventifs chez des sujets présentant plusieurs facteurs de risque ;
- l'utilisation d'un modèle de risque semble plus pertinente que la sommation des facteurs de risque, à la condition que les limites d'utilisation du modèle soient bien explicitées ;
- le choix du modèle de risque, Framingham (Wilson *et al.* (97) ou Anderson *et al.* (92)) ou SCORE, se fera en fonction des objectifs poursuivis (exemples : prévention du risque coronarien, prévention du risque vasculaire cérébral) ;
- il est nécessaire de recueillir des données permettant de documenter et de modéliser l'impact du choix du seuil de RCV global dans le cadre d'une étude expérimentale.

Cependant les questions soulevées appellent des réponses qui relèvent également de choix socio-politiques et économiques et doivent s'appuyer sur un maximum de documentation épidémiologique nationale.

---

## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

---

Ce rapport propose une réflexion sur la mise en œuvre du dépistage des sujets à risque dans le cadre de la prévention primaire des maladies cardio-vasculaires. Ce dépistage ne concerne pas ici une maladie proprement dite, mais la prédiction d'un risque de développer une maladie, pour laquelle de multiples facteurs de risque sont impliqués. L'approche recommandée en France, en 2004, pour la prise en charge de chaque facteur de risque repose sur la sommation des facteurs de risque, avec une liste de facteurs associés qui diffère selon l'objectif de la recommandation. Les recommandations internationales préconisent d'estimer le risque cardio-vasculaire global (RCV global) en utilisant un modèle de risque, mais il n'y a pas de consensus concernant le choix de la méthode d'estimation de ce risque.

En pratique quotidienne, le médecin est confronté à une multiplicité de recommandations parfois divergentes et les modalités d'appréciation du risque cardio-vasculaire varient d'un médecin à l'autre. Ceci légitime une mise en concordance et une actualisation des recommandations en matière de prévention cardio-vasculaire, basée sur l'estimation du RCV global. L'informatisation croissante des cabinets médicaux et le développement de réseaux ville-hôpital utilisant des plates-formes informatiques autorisent le développement d'outils comme les modèles de risque qui permettraient de standardiser la prise en charge des patients et d'orienter les indications thérapeutiques.

Les modèles de risque permettent une estimation quantifiée du RCV global, précise et reproductible, sans perte d'information sur les différents facteurs de risque. Cependant, la revue de la littérature montre une hétérogénéité des méthodes d'estimation du RCV global utilisées et de l'exploitation qui en est faite pour la décision thérapeutique.

En termes d'impact sur les événements cardio-vasculaires (coronariens et vasculaires cérébraux), l'estimation du RCV global par les modèles de risque n'a pas été évaluée et comparée à la méthode par sommation des facteurs de risque dans le cadre d'études expérimentales. La mise en œuvre de telles études soulève des problèmes méthodologiques complexes.

La performance des différents modèles pour classer les patients selon leur niveau de risque cardio-vasculaire est établie. Le modèle de Framingham a été évalué dans une grande variété de populations, et sert de référence pour l'évaluation des autres modèles. Ces modèles de risque ayant été initialement élaborés à partir de l'étude de populations anglo-saxonnes, leur application à une population française a montré qu'ils surestimaient le RCV global, de manière proportionnelle au niveau de risque. Cette surestimation nécessite de faire un ajustement du modèle ; différents auteurs ont proposé un ajustement pour le modèle de Framingham. Un modèle de risque européen (SCORE) a été élaboré pour les régions à bas risque cardio-vasculaire ; cependant ses performances restent à évaluer sur la population française.

Les modèles de risque ont été élaborés pour aider le professionnel de santé à prendre une décision thérapeutique, mais peuvent servir également de support de communication avec le malade pour le faire adhérer à la prise en charge thérapeutique et de support éducatif pour modifier les habitudes de vie des patients.

Fonder une décision thérapeutique sur la valeur du RCV global signifie qu'en deçà d'un seuil considéré le patient ne sera pas traité. Il est donc nécessaire de fixer ce seuil dont le choix dépend des connaissances sur la distribution du RCV global dans la population, du bénéfice attendu et des décisions de santé publique concernant les moyens nécessaires au dépistage et à la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Les points à résoudre pour une utilisation des modèles de risque en pratique sont :

- l'intégration dans les recommandations françaises actuelles d'une estimation du RCV global ou la reformulation des recommandations en une seule qui intègre le RCV global comme base de prévention des maladies cardio-vasculaires ;
- l'utilisation d'un modèle de risque dont le choix au regard des objectifs poursuivis (prévention de la mortalité ou de la morbidité, prévention du risque cardio-vasculaire ou vasculaire cérébral) et des connaissances acquises se fera entre Framingham (Wilson *et al.* (97) ou Anderson *et al.* (92)) et SCORE ;
- l'évaluation de l'intérêt de la prise en charge médicamenteuse des patients considérés à risque cardio-vasculaire faible ou modéré. Un recueil des données sur le RCV global en population française dans un cadre expérimental permettra de documenter et de modéliser l'impact de cet outil et de préciser la définition de ce qu'on appelle risque cardio-vasculaire faible, modéré et élevé ;
- l'évaluation du bénéfice attendu d'un traitement en fonction de la valeur du RCV global calculé par un modèle de risque en utilisant *a posteriori* les populations d'essais thérapeutiques publiés au cours de ces dernières années (dans lesquels la population avait été sélectionnée selon la stratégie de sommation des facteurs de risque).

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations par facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie et diabète), il conviendrait d'harmoniser les recommandations (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle) :

- du point de vue de la méthode d'estimation du risque cardio-vasculaire global ;
- du point de vue de stratégie de prise en charge des sujets ayant plusieurs facteurs de risque associés.

---

## ANNEXE 1. GLOSSAIRE

---

### *Bénéfice absolu (BA)*

Le bénéfice absolu est une mesure de l'effet d'un traitement (quel qu'il soit) sur la réduction de survenue d'un événement clinique. Soit  $P_t$  la probabilité d'observer l'événement dans le groupe traité et  $P_c$  la probabilité d'observer l'événement dans le groupe contrôle :  $BA = P_t - P_c$

### *Calibration*

La calibration est une des composantes de la performance de prédiction d'un modèle de prédiction de risque. Elle reflète la capacité du modèle à estimer un risque « prédit » qui soit le plus proche possible du risque « réel » du sujet. Ce risque « réel » est par définition virtuel, puisque individuel et prospectif. Il est généralement estimé à partir de l'observation de l'incidence de l'événement concerné dans un échantillon. Le degré de concordance entre le risque « prédit » et le risque « réel » est exprimé sur une échelle continue de 0 à 1 qui quantifie l'ajustement de ce risque « prédit » au risque « réel ». Un indicateur simple de calibration est le test dit de « qualité de l'ajustement » (*goodness of fit* pour les Anglo-Saxons (159)), dont la représentation graphique est l'histogramme des taux d'événements observés par dixième de risque prédit. Il est par convention admis que le taux d'événements est une approximation du risque « réel » approché.

### *Concordance*

Selon Grenier *et al.* « la concordance est la conformité ou la similitude de deux ou plusieurs jugements ou informations de même nature qui se rapportent au même objet » (160). La concordance se distingue de la corrélation dans le sens où elle implique appariement et jugements de même nature. Ces jugements peuvent par exemple être la description, par deux anatomo-pathologistes, de caractéristiques morphologiques lues sur une lame (jugement qualitatif), ou des risques prédits à l'aide de différents modèles de risque (jugements quantitatifs).

Dans le cas d'un jugement qualitatif, la concordance est mesurée par le coefficient de concordance kappa dont la valeur indique la qualité de cette concordance (161) :

- mauvaise lorsque le coefficient kappa est compris entre 0 et 0,20 ;
- faible si le kappa est compris entre 0,21 et 0,40 ;
- bonne si le kappa est compris entre 0,61 et 0,80 ;
- excellente si le kappa est compris entre 0,81 et 1.

Dans le cas d'un jugement quantitatif, la concordance est évaluée par la méthode de Bland et Altman (162), méthode qui consiste à présenter graphiquement la différence entre les 2 jugements étudiés en fonction de leur moyenne. Cette méthode graphique permet à la fois de visualiser la différence moyenne entre 2 jugements pairés par rapport à zéro et d'évaluer si cette différence varie de manière systématique avec la valeur moyenne des 2 jugements.

### *Corrélation*

Terme général qui désigne la relation d'interdépendance entre deux variables (synonyme d'association). Plus le coefficient est proche de 1 plus l'association entre les 2 variables est forte.

### *Courbe ROC*

La courbe ROC (*Receiving Operating Curve*) représente la performance d'un test diagnostique pour séparer (performance discriminante) les malades des non-malades. Le test considéré est quantitatif et la courbe représente la sensibilité et la spécificité pour différentes valeurs-seuils de résultat du test. Si on prend l'exemple d'un modèle de prédiction du risque cardio-vasculaire fournissant une probabilité  $p$  de survenue d'accident cardio-vasculaire, la courbe ROC représente en ordonnée la [sensibilité] et en abscisse [1-la spécificité] du modèle pour différentes valeurs de  $p$  considérées pour décider qu'un sujet aura un accident cardio-vasculaire ou pas. L'aire sous la courbe ROC donne donc une estimation du pouvoir discriminant global du test diagnostique (d'autant plus important que l'aire est supérieure à 0,5 et s'approche de 1).

### *Discrimination*

La discrimination est une des composantes de la performance de prédiction d'un modèle de prédiction de risque. Elle reflète la capacité du modèle à différencier les patients à haut risque des patients à bas risque. Elle peut être estimée par l'aire sous la courbe ROC qui a l'avantage d'être indépendante d'un choix de seuil de risque pour classer les patients (163).

### *Horizon du risque*

Quantité de temps  $D_t$  sur laquelle on projette le risque de survenue d'un événement donné, correspondant au cumul des risques instantanés estimés entre  $t_0$  et  $t_0+D_t$ .

### *Index C*

Dans le cas d'un événement binaire, l'index C est équivalent à l'aire sous une courbe ROC. Si l'on compare deux à deux le risque prédit de tous les « malades » avec celui de toutes les observations des « non malades », et que l'on considère comme concordante chaque paire où le risque prédit d'un « malade » est plus élevé que celui d'un « non-malade », l'index C représente la proportion de paires concordantes parmi toutes les paires possibles. L'index C est équivalent au test non paramétrique de Wilcoxon et est donc calculé selon la même méthode.

### *Modèle de risque*

Afin de déterminer la relation entre des facteurs appelés facteurs de risque, et une maladie, on utilise des modèles statistiques qui s'écrivent sous la forme d'équation, dont beaucoup font référence à un modèle linéaire (du type  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$ ) où les coefficients  $b_i$  sont estimés par le modèle pour chacune des variables  $X_i$ . En épidémiologie descriptive, ces équations permettent de déterminer l'effet indépendant de chacun des facteurs de risque, et les coefficients sont exprimés sous la forme d'un risque relatif ou de l'*odds ratio*. D'autres modèles de risque font référence à un modèle de régression logistique dont la fonction  $f$  s'écrit :  $Y = f_x = \ln(p/1-p)$  où  $p = e^{(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n)}$ .

### *Nombre de sujets à traiter (NST)*

Le nombre de sujets à traiter pour éviter un accident est égal à l'inverse du bénéfice absolu. Exemple : il a fallu traiter 50 patients atteints de la maladie X pendant 5 ans pour éviter 1 décès. Ce chiffre est, avec le bénéfice absolu, l'un des moyens d'exprimer le bénéfice individuel du traitement.

### *Odds ratio (OR)*

L'*odds ratio* est une mesure de la force de l'association entre une exposition et la survenue d'un événement. C'est la seule mesure valide dans le cas des études transversales ou rétrospectives (cas-contrôle). Soit  $P_t$  la probabilité d'observer un événement dans le groupe exposé et  $P_c$  la probabilité d'observer le même événement dans le groupe non exposé, l'OR =  $[P_t \times (1-P_c)] \div [P_c \times (1-P_t)]$ .

L'OR est considéré comme une approximation acceptable du risque relatif lorsque la probabilité de survenue de l'événement est faible ( $P_t < 10\%$ ).

### *Réduction relative du risque*

La réduction relative du risque (RRR) est une manière d'exprimer le risque relatif. Elle est égale à :  $1 - RR$ , où  $RR$  est le risque relatif. Elle est fréquemment exprimée en pourcentage. Exemple : la chimiothérapie réduit de 30 % le risque de récurrence tumorale à 3 ans.

### *Réduction absolue du risque*

La réduction absolue du risque (RAR) est une modification additive du risque, c'est-à-dire l'excès ou la diminution de risque attribuable à un facteur ou à une intervention thérapeutique. Soit  $P_t$  la probabilité d'observer un événement dans le groupe traité et  $P_c$  la probabilité d'observer le même événement dans le groupe non exposé, la RAR est égale à  $P_t - P_c$ . Si  $P_t > P_c$  la RAR est égale au bénéfice absolu.

### *Régression (modèle de régression ou analyse de régression)*

Méthode statistique utilisée pour construire des modèles de prédiction à partir des données d'étude d'une cohorte. Utilisant un modèle mathématique elle a pour objet d'exprimer la relation existant entre une variable dépendante Y (maladie à prédire) et plusieurs variables explicatives et indépendantes (variables prédictives)  $X_1, X_2, \dots, X_k$ . Cette relation peut s'écrire :  $Y = f_{(X_1, X_2, \dots, X_k)} + e$ , où f représente une fonction dont la forme varie avec le type de régression (modèle linéaire, modèle logistique, modèle de Cox) et « e » représente l'erreur liée au fait de ne pas prendre en compte tous les autres facteurs dont dépend Y.

### *Risque d'événement*

La notion de risque est utilisée dans deux contextes différents : 1) elle correspond à une estimation sur un échantillon de patients du nombre d'événements survenus (exemple : le taux de complications opératoires a été de 5%) ; 2) elle correspond à une prédiction (voir modèles de risque) suivant plusieurs modèles d'effet possibles (additif ou multiplicatif).

### *Risque absolu*

Le risque absolu (RA) représente pour un patient donné, compte tenu de ses caractéristiques, la probabilité (exprimée entre 0 et 1 ou sous la forme d'un pourcentage) de survenue d'un événement donné sur une certaine période de temps (voir horizon du risque).

### *Risque cardio-vasculaire global (RCV global)*

On entend par « global » (ou encore risque cardio-vasculaire absolu) le caractère multifactoriel du risque, c'est-à-dire le risque déterminé par l'effet simultané de plusieurs facteurs de risque. Le terme « global » ne préjuge pas du nombre de facteurs de risque pris en compte. De fait, les modèles de risque prennent en compte les facteurs les plus prédictifs (d'un point de vue statistique) dans les données dont ils ont été dérivés, et non pas l'ensemble des facteurs de risque existants et connus.

### *Risque relatif (RR)*

Le risque relatif est une mesure de la force de l'association entre une exposition (à un facteur de risque, à un médicament) et la survenue d'un événement. Il représente une modification multiplicative du RCV global par rapport à un risque de référence. Exemple : un patient qui fume a 1,5 fois plus de chances d'avoir un accident coronarien. Soit  $P_t$  la probabilité d'observer un événement dans le groupe traité et  $P_c$  la probabilité d'observer le même événement dans le groupe contrôle, le risque relatif vaut :  $RR = P_t \div P_c$ . Lorsque le traitement n'a pas d'effet le RR vaut 1, lorsque le traitement réduit le risque de maladie, le RR est compris entre 0 et 1, lorsque le traitement augmente le risque de maladie, le RR est compris entre 1 et l'infini.

### *Risque vie entière*

Le risque peut être estimé à long terme sur toutes les années restant à vivre. Il tient compte non seulement du risque de décès lié à la pathologie concernée, mais aussi des risques de décès associés à d'autres pathologies.

### *Transportabilité*

La transportabilité (barbarisme traduit de l'anglais *transportability*) est une des composantes permettant d'évaluer la validité d'un modèle de prédiction d'un risque. Elle apprécie dans quelle mesure les performances du modèle (en termes de discrimination et de calibration) sont conservées lorsque celui-ci est appliqué à une population différente de celle dont il a été dérivé à l'origine. On parlera transportabilité historique, géographique, etc., suivant que cette population diffère de l'originale par des critères chronologiques ou spatiaux.



## ANNEXE 2. RAPPEL SUR LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE PRISE EN CHARGE DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

### L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE

Ce texte est issu des recommandations publiées par l'Anaes en 2000 « Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle » (4).

La prise en charge thérapeutique du patient hypertendu a pour objet de :

- maintenir les chiffres tensionnels < 140 mmHg pour la systolique et < 90 mmHg pour la diastolique ;
- prévenir, dépister et traiter les complications de l'HTA ;
- dépister et prendre en charge les facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète ;
- améliorer l'observance au traitement.

À cette fin des stratégies de prise en charge thérapeutique ont été élaborées en fonction du niveau de gravité de l'hypertension (*tableau 28*). Ces niveaux de gravité prennent en compte la valeur des pressions artérielles systoliques et diastoliques, l'existence de facteurs de risque associés, leur nombre et leur type (*tableau 29*).

**Tableau 28.** Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'HTA en fonction de son niveau de gravité.

Niveau de gravité	Traitement de première intention	Traitement complémentaire	Bilan de suivi	Objectif tensionnel
HTA légère	Tt non médicamenteux <sup>#</sup> pendant 6-12 mois	Néant	Tous les 3 mois	< 140 / 90
HTA modérée	Tt non médicamenteux <sup>#</sup> pendant 6-12 mois	Prise en charge des facteurs de risque éventuels	Tous les mois	< 140 / 90
HTA sévère	Tt médicamenteux <sup>\$</sup>	Prise en charge des facteurs de risque	Tous les mois	< 140 / 90

# Les mesures thérapeutiques non médicamenteuses consistent en la recommandation d'une activité physique régulière, en l'arrêt du tabac et en une réduction de la surcharge pondérale, de la consommation d'alcool, des apports sodés dans l'alimentation (5-6 g/j) et des apports alimentaires en graisses. \$ Le traitement de première intention sera de préférence en une seule prise quotidienne, faisant appel soit à une monothérapie soit à une association fixe. Le choix de la molécule (et donc de son mécanisme d'action) dépend du patient et des autres pathologies associées à l'hypertension.

**Tableau 29.** Classification de l'HTA en niveaux de gravité (4).

Groupes de sujets	Facteurs de risques associés	Grade 1 HTA légère <sup>c</sup>	Grade 2 HTA modérée <sup>¥</sup>	Grade 3 HTA sévère <sup>§</sup>
A	Absence de facteur de RCV <sup>f</sup>	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
B	1 ou 2 facteur de RCV <sup>f</sup>	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
C	$\left\{ \begin{array}{l} \geq 3 \text{ facteurs de RCV}^f \\ \text{Diabète} \\ \text{Lésion d'un organe cible}^{\phi} \end{array} \right.$	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
		Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
		Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

<sup>f</sup> facteurs de RCV : homme > 45 ans, femme > 55 ans, antécédent familial de maladie cardio-vasculaire précoce (père < 55 ans ou mère < 65 ans), tabagisme, diabète, HDL-cholestérol < 0,9 mmol/l (0,35 g/l), LDL > 4,9 mmol/l (1,9 g/l), alcoolisme, sédentarité, obésité androïde. <sup>ϕ</sup> On entend par lésion d'un organe cible les atteintes cérébrales (accident vasculaire cérébral), cardio-vasculaires (angor, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante), rénale (insuffisance rénale). <sup>c</sup> Pression artérielle systolique (PAS) = 140-159 mmHg et pression artérielle diastolique (PAD) = 90-99 mmHg ; <sup>¥</sup> PAS = 160-179 mmHg et PAD = 100-109 mmHg ; <sup>§</sup> = PAS ≥ 180, PAD ≥ 110.

### DYSLIPIDÉMIES

Les pratiques d'instauration d'un traitement hypolipémiant ont fait l'objet de recommandations de l'Anaes et de l'Afssaps en 2000.

- Les recommandations de l'Anaes concernent les modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Elles préconisent, avant d'envisager un traitement médicamenteux, de doser dans le sang le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides, afin de déterminer le taux de LDL-cholestérol.
- Les recommandations de l'Afssaps concernent la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, qui, en prévention primaire, n'a pas présenté de maladie coronarienne. Elles préconisent de décider l'instauration du traitement en fonction du taux de LDL-cholestérol et du score de risque cardio-vasculaire (compris entre -1 et 6). Ce score correspond à l'addition du nombre de facteurs de risque auquel on soustrait 1 si le facteur protecteur, HDL-cholestérol (< 0,60 g/l), est présent.

### Recommandations Anaes

*Ce texte est issu des recommandations publiées par l'Anaes en 2000 « Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire » (2).*

Les modalités de prise en charge du patient dyslipidémique varient selon que le sujet est considéré à risque cardio-vasculaire élevé ou non (*tableau 30*). Les facteurs de risque à prendre en compte sont :

- l'âge : H ≥ 45 ans, F ≥ 55 ans ou ménopausée ;
- les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un apparenté du 1<sup>er</sup> degré/infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou une apparentée du 1<sup>er</sup> degré) ;
- tabagisme en cours ;
- hypertension artérielle ;
- diabète sucré ;
- HDL-cholestérol < 0,9 mmol/l (0,35 g/l).

**Tableau 30.** Stratégie de prise en charge du patient dyslipidémique (73).

Modalités de prise en charge	LDL-cholestérol (g/l)	Facteurs de risque cardio-vasculaire associés
Intervention diététique	> 1,6	- Absence de facteur de risque
	> 1,3	- Deux ou plus facteurs de risque
		- Maladie coronarienne
Intervention médicamenteuse	> 2,2	- Sujet sans facteur de risque
	> 1,9	- Un facteur de risque
	> 1,6	- Deux facteurs de risque
	> 1,3	- Plus de deux facteurs de risque
	> 1,3	- Maladie coronarienne

### Population à risque

Les sujets appartenant à une population à risque cardio-vasculaire (*tableau 31*) doivent faire l'objet d'un dépistage systématique d'une dyslipidémie (recommandation de grade C).

### Population non à risque

Il n'y a pas lieu de faire un dépistage chez les sujets qui n'appartiennent pas à une population considérée à risque cardio-vasculaire élevé (*tableau 32*). La prise en charge thérapeutique devant une hypercholestérolémie consiste en un régime spécifique pauvre en cholestérol (73), dès que le taux de LDL-cholestérol excède 4,1 mmol/l (1,6 g/l) chez les sujets ne présentant aucun FdeRCV. Le traitement médicamenteux n'est indiqué qu'après échec, au bout de 3 mois, d'un régime hypocholestérolémiant régulièrement suivi.

**Tableau 31.** Sujets considérés à risque cardio-vasculaire élevé\*<sup>†1</sup>.

Dosage des triglycérides		Dosage du LDL-cholestérol*		Dosage du HDL-cholestérol	Stratégie thérapeutique
≥ 4,6 mmol/l <sup>§</sup> (4 g/l)	Confirmé par un 2 <sup>e</sup> test				Traitement adapté <sup>#</sup>
	Non confirmé	≥ 3,4 mmol/l (1,3 g/l)	Confirmé par un 2 <sup>e</sup> test <sup>ψ</sup>		Traitement adapté <sup>#</sup>
			Non confirmé	< 0,90 mmol/l (0,35 g/l) Normal	Avis spécialisé Bilan dans 3 ans (2 ans si sujet diabétique)
≥ 2,3 mmol/l (2 g/l)	Confirmé par un 2 <sup>e</sup> test				Traitement adapté <sup>#</sup>
	Non confirmé			< 0,90 mmol/l (0,35 g/l) Normal	Avis spécialisé Bilan dans 3 ans (2 ans si sujet diabétique)
Normal				< 0,90 mmol/l (0,35 g/l) Normal	Avis spécialisé Nouveau bilan dans 3 ans (2 ans si sujet diabétique)

\* = Données extraites du rapport publié par l'Anaes en janvier 2000 *Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire* (2) ! = définition de la population à risque cardio-vasculaire élevé : antécédent familial de maladie coronarienne ou d'artériopathie, homme > 45 ans, femmes > 55 ans, femme ménopausée, sujet tabagique, sujet présentant une HTA, sujet diabétique (type 2), sujet obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), sujet ayant une circonférence abdominale > 90 cm chez la femme ou 100 cm chez l'homme ; † = Une mesure de la glycémie à jeun doit être proposée de façon systématique en cas de dyslipidémie ; § = lorsque les triglycérides sont ≥ 4 g/l le LDL-cholestérol ne peut être calculé ; # = pour le traitement se référer au document de l'Afssaps sur le traitement des dyslipidémies ; ψ = un 3<sup>e</sup> test pourra être nécessaire en cas de discordance entre les deux premiers tests ; ¥ = formule de Friedewald : LDL-cholestérol = cholestérol total - [HDL-cholestérol + triglycérides/5] (taux exprimés en g/l).

**Tableau 32.** Sujets n'appartenant pas à une population considérée à risque cardio-vasculaire élevé\*<sup>†</sup> !.

Dosage associé des triglycérides et cholestérol total		Dosage du LDL-cholestérol*	Dosage du HDL-cholestérol	Stratégie thérapeutique
triglycérides	cholestérol			
< 2,3 mmol/l (2 g/l)	+ < 5,2 mmol/l (2 g/l)			<u>Pas de suivi si :</u> - homme < 45 ans - femme < 55 ans non ménopausée
≥ 4,6 mmol/l (4 g/l) <sup>§</sup>				Traitement adapté <sup>#</sup>
≥ 2,3 et < 4,6 mmol/l (≥ 2 et < 4 g/l)				Bilan lipidique complet <sup>f</sup>
Normal		{ ≥ 4,1 mmol/l (1,6 g/l) normal	{ < 0,9 mmol/l (0,35 g/l) normal	Confirmation par un bilan lipidique complet et traitement adapté Avis spécialisé <u>Pas de suivi si :</u> - homme < 45 ans - femme < 55 ans non ménopausée

\* = données extraites du rapport publié par l'Anaes en janvier 2000 *Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire* (2) ; § = lorsque les triglycérides sont ≥ 4 g/l le LDL-cholestérol ne peut être calculé ; f = ce bilan est identique à celui des populations à RCV élevé mais le seuil du LDL-cholestérol est égal à 1,6 g/l (au lieu de 1,3 g/l) ; ¥ = formule de Friedewald : LDL-cholestérol = cholestérol total - [HDL-cholestérol + triglycérides/5] (taux exprimés en g/l).

### Recommandation Afssaps

*Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique : facteurs de risque pris en compte pour le calcul du score de risque, selon les recommandations de l'Afssaps publiées en septembre 2000.*

#### *Facteurs de risque :*

- âge : homme  $\geq$  45 ans ou femme  $\geq$  55 ans ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin, avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin ;
- tabagisme actuel ;
- hypertension artérielle permanente ;
- diabète sucré ;
- HDL-cholestérol  $<$  0,9 mmol/l (0,35 g/l).

#### *Facteurs protecteurs :*

- HDL-cholestérol  $\geq$  1,5 mmol/l (0,60 g/l)

#### *Intervention diététique :*

- dès que le taux de LDL-cholestérol excède 4,1 mmol/l (1,60 g/l) chez les sujets ayant un ou pas d'autre facteur de risque cardio-vasculaire ;
- dès que le taux de LDL-cholestérol excède 3,4 mmol/l (1,30 g/l) chez les sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque associés ou ayant une maladie coronarienne.

#### *Intervention médicamenteuse :*

En prévention primaire, le seuil d'intervention thérapeutique est fonction de l'association d'un ou plusieurs autres facteurs de risque. L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du LDL-cholestérol situées au-dessous du seuil d'intervention :

- sujets sans facteurs de risque : LDL-cholestérol  $>$  5,7 mmol/l (2,20 g/l) ;
- sujet ayant un autre facteur de risque associé : LDL-cholestérol  $>$  4,9 mmol/l (1,90 g/l) ;
- sujet ayant deux autres facteurs de risque : LDL-cholestérol  $>$  4,1 mmol/l (1,60 g/l) ;
- sujet ayant plus de deux autres facteurs de risque : LDL-cholestérol  $>$  3,4 mmol/l (1,30 g/l).

## **DIABÈTE DE TYPE 2**

Ce texte est issu des recommandations publiées par l'Afssaps en 1999 *Traitement médicamenteux du diabète de type 2* (diabète non insulino-dépendant) et par l'Anaes en 2000 *Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications* (3,164).

Le traitement du diabète de type 2 a pour objectifs de normaliser la glycémie et de contrôler les différents facteurs de risque du diabète, cofacteurs de la micro ou de la macroangiopathie diabétique (*tableau 33*). Un RCV global, calculé à partir des équations de Framingham et/ou Laurier, égal ou supérieur à 2 % par an, justifie une intervention thérapeutique (accord professionnel). Un chiffre inférieur n'exclut pas de traiter les facteurs de risque qui dépassent les seuils définis dans ces recommandations (1).

**Tableau 33.** Objectifs thérapeutiques de la prise en charge du diabète de type 2.

Objectifs du traitement	Normes à atteindre	Grade de recommandation
<u>Prévention et traitement de la microangiopathie diabétique</u>		
- Normalisation de la glycémie	- hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 % (limite supérieure des sujets normaux < 5,5 %)	A
- Contrôle tensionnel strict	- Pression artérielle de 140/80 mmHg	B
- Arrêt du tabac		C
<u>Prévention et traitement de la macroangiopathie diabétique</u>		
- Contrôle tensionnel strict	- Pression artérielle de 140/80 mmHg	A*-B <sup>§</sup>
- Normalisation du cholestérol	- Cholestérolémie totale < 5,2 mmol/l (2 g/l)	B
	- LDL-cholestérol < 2,5 mmol/l (1 g/l)	
	- HDL-cholestérol > 1,2 mmol/l (0,4 g/l)	
- Normalisation des triglycérides	- Triglycéridémie < 1,7 mmol/l (1,5 g/l)	B
- Exercice physique	- 30-60 minutes 2-3 fois/semaine	B*-C <sup>§</sup>
- Arrêt du tabac		B*-C <sup>§</sup>
- Normalisation du poids	- Indice de Quetelet < 25 kg/m <sup>2</sup>	B

Source : \* = (3), § = (164)

## ANNEXE 3. PRINCIPALES ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

**Tableau 34.** Approche par facteurs de risque (méta-analyses identifiées dans la littérature).

Année de publication	1 <sup>er</sup> auteur	Titre	Référence
<b>Traitements antihypertenseurs</b>			
2000	Neal B (165)	Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration	Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64
2000	Pahor M (166)	Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials	Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1949-54
1997	Psaty BM (167)	Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis	JAMA. 1997 Mar 5;277(9):739-45
1997	Gueyffier F (153)	Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators	Ann Intern Med. 1997 May 15;126(10):761-7
1996	Gueyffier F (168)	New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit	J Hum Hypertens. 1996 Jan;10(1):1-8
1994	Insua JT (169)	Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis	Ann Intern Med. 1994 Sep 1;121(5):355-62
1994	Mulrow CD (170)	Rationale for systematic reviews	BMJ. 1994 Sep 3;309(6954):597-9
1990	Collins R (171)	Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context	Lancet. 1990 Apr 7;335(8693):827-38
1990	MacMahon (172)	Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias	Lancet. 1990 Mar 31;335(8692):765-74
<b>Traitements hypolypémiants</b>			
2001	Byington RP (173)	Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project	Circulation. 2001 Jan 23;103(3):387-92
2000	Sacks FM (174)	Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project	Circulation. 2000 Oct 17;102(16):1893-900
2000	Pignone M (175)	Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials	BMJ. 2000 Oct 21;321(7267):983-6
1999	Larosa JC (176)	Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials	JAMA. 1999 Dec 22-29;282(24):2340-6

**Tableau 35.** Essais contrôlés identifiés dans la littérature évaluant une approche basée sur le RCV global (le RCV global étant défini par la liste des critères d'inclusion/exclusion de l'étude).

Étude, année de publication, réf.	Critères d'inclusion /d'exclusion	Traitements comparés	Effectif, RCV* du Gpe contrôle	Risque relatif <sup>‡</sup>
PROSPER, 2002 (177)	<u>Inclusion</u> Âge = 70-82 ans - Chol. total = 4-9 mmol/l (1,6-3,5 g/l) - Triglycéridémie < 6 mmol/l (2,3 g/l) - Haut RCV (antécédent coronarien ou vasculaire cérébral, ou tabagisme, ou hypertension artérielle, ou diabète).	40 mg de pravastatine <i>versus</i> placebo	N = 2 913 16,2 %	0,85 (0,74 - 0,97)
MRC/BHF, 2002 (178)	<u>Inclusion</u> - Chol. total > 3,5 mmol/l (1,4 g/l) - Haut RCV (antécédent d'accident coronarien, de maladie artérielle périphérique, de diabète, d'hypertension artérielle traitée chez un homme de plus de 65 ans) <u>Exclusion</u> - indication ou contre-indication claire de statine à l'appréciation du médecin traitant.	Simvastatine <i>versus</i> placebo (utilisation d'autres statines autorisée à mi-parcours de l'étude)	N = 10 267 25,2 %	0,76 (0,72 - 0,81)
HOT, 1998 (179)	<u>Inclusion</u> - Âge = 50-80 ans - Hypertension artérielle avec PAD = 100-115 mmHg	Acide acétyl-salicylique (75 mg/j) <i>versus</i> placebo	N = 9 391 10,5 %	0,85 (0,73 - 0,99)
HOPE, 2001 (66)	<u>Inclusion</u> - Âge > 55 ans - Antécédent d'accident coronarien, vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs ou diabète associé à 1 autre FdeRCV <u>Exclusion</u> - Traitement par IEC - Fraction d'éjection basse - Hypertension artérielle non contrôlée	Ramipril <i>versus</i> placebo	N = 4 652 12,9%	0,79 (0,70 - 0,89)
DIAB HYCAR, 2004 (180)	<u>Inclusion</u> - Âge > 50 ans - Diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux et protéinurie ou microalbuminurie persistante	Ramipril (1,25 mg) <i>versus</i> placebo	N = 2 469 15,3 %	0,97 (0,85 - 1,11)

\* = le risque cardio-vasculaire (RCV) est défini comme l'incidence d'événements cardio-vasculaires majeurs comprenant dans tous les essais : infarctus du myocarde (fatal ou non) + accident vasculaire cérébral (fatal ou non) + dans PROSPER : accident vasculaire cérébral (fatal ou non) ; dans MRC/BHF : accident vasculaire cérébral (fatal ou non) + revascularisation (coronarienne ou autre) ; dans HOT : + accident vasculaire cérébral (fatal ou non) + décès d'autres causes cardio-vasculaires ; dans DIABHYCAR : insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation + insuffisance rénale terminale (requérant hémodialyse ou transplantation).

‡ = Les résultats sont exprimés en moyenne (valeurs extrêmes).

## ANNEXE 4 . ÉTUDES DE VALIDATION DU MODÈLE DE FRAMINGHAM

### Étude de Copenhague

Truelsen *et al.* (106) ont travaillé à partir de la cohorte de Copenhague (*Copenhagen City Heart Study*, CCHS) avec l'objectif de tester la validité du score de Framingham de prédiction du risque d'accident vasculaire cérébral (95) et de développer un score strictement comparable sur leur propre population. Leur méthodologie de validation s'appuyait sur la construction d'un score similaire : même type de modèle (modèle de Cox utilisé sous la forme d'un score de probabilité), même définition des événements, même variables prédictives, même durée de suivi. Le modèle était ensuite comparé à celui de Framingham, du point de vue de leurs coefficients, et de l'estimation du risque qu'ils fournissaient. Les auteurs ne proposaient pas de réelle comparaison de la performance prédictive des deux modèles sur leur population. Il est donc difficile de conclure dans cette étude sur la performance des modèles.

- Les coefficients de régression variaient d'un modèle à l'autre pour les facteurs de risque suivants : diabète, tabagisme, fibrillation auriculaire, hypertrophie ventriculaire gauche (*tableau 36*). Ces variations étaient expliquées par les différentes définitions utilisées et les méthodes de mesure des facteurs de risque dans les deux cohortes. Ainsi, dans la cohorte de Copenhague, l'existence d'un diabète était définie à partir de l'interrogatoire des individus, alors que dans la cohorte de Framingham elle était définie soit à partir d'une valeur mesurée de glycémie > 1,5 g/l, soit d'un test anormal de tolérance au glucose, soit par la prise d'un traitement antidiabétique.
- La méthode de mesure dans la cohorte de Copenhague sous-estimait probablement la proportion de diabétiques en excluant les sujets atteints d'un diabète modéré et ne retenant que les diabétiques avérés. Cela avait pour conséquence de surestimer le rôle prédictif du diabète dans le modèle de Copenhague (coefficient plus élevé que dans le modèle de Framingham).
- De même, la définition de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur l'électrocardiogramme était plus restrictive dans l'étude de Framingham, sélectionnant des sujets ayant une hypertrophie plus marquée.

De l'analyse de cette étude il résulte que, dans le modèle de Truelsen *et al.*, le coefficient de risque était 4 fois supérieur à celui estimé par le modèle de Framingham. Ces exemples illustrent la nécessité de tenir compte de la définition des critères des facteurs de risque et de la méthode de mesure des variables prédictives lors de l'utilisation d'un modèle de prédiction.

**Tableau 36.** Description des cohortes (population masculine) de la *Framingham Heart Study* et de la *Copenhagen City Heart Study* et description des modèles de Cox obtenus d'après Truelsen *et al.*, 1994 (106).

Facteur de risque	Distribution du facteur dans la population		Variable prédictive	Coeff. de régression du modèle de Cox dans la population	
	FHS	CCHS		FHS	CCHS
Âge moyen (années)	65,4	62,9	- Âge (années)	0,050	0,070
PAS moyenne (mmHg)	139,3	145,5	- PAS (mmHg)	0,014	0,014
Diabète (%)	10,6	3,4	- Diabète	0,338	0,792
Tabagisme (%)	33,8	67,4	- Tabagisme	0,515	0,176
Antécédent de MCV (%)	22,2	15,5	- Antécédent de MCV	0,519	0,534
Fibrillation auriculaire (%)	2,8	1,2	- Fibrillation auriculaire	0,606	0,054
HVG (%)	3,5	20,6	- HVG	0,841	0,279
Tt antihypertenseur (%)	16,1	8,4	- Tt antihypertenseur	0,326	0,503

CCHS = *Copenhagen City Heart Study* ; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche ; FA : fibrillation atriale ; FHS = *Framingham Heart Study* ; MCV = maladie cardio-vasculaire ; PAS = pression artérielle systolique ; Tt anti-HTA = traitement antihypertenseur.



Pour comparer les résultats fournis par chaque modèle, les auteurs ont sélectionné quatre sous-groupes de sujets ayant un profil de facteurs de risque équivalent, puis ils ont comparé, dans chaque sous-groupe, l'étendue des probabilités d'accident vasculaire cérébral obtenues avec chacun des deux modèles, à la proportion d'accidents observés dans la cohorte de Copenhague (*tableau 37*).

**Tableau 37.** Comparaison des probabilités estimées par les modèles de Framingham et de Copenhague dans 4 sous-groupes de la cohorte de Copenhague d'après Truelsen, 1994 (106).

Profil de risque (descriptif de la population)	Proportion d'AVC observés (%)	Probabilité maximale et minimale	
		FHS	CCHS
<u>Sous-groupe A</u> H 63-68 ans, PAS = 140-160 mmHg, fumeurs	10,4	9,7-12,9	7,8-13,2
<u>Sous-groupe B</u> H 63-70 ans, PAS = 140-170 mmHg, fumeurs, HVG	8,7	14,8-25,5	10,2-21,9
<u>Sous-groupe C</u> F 55-74 ans, PAS = 95-200 mmHg, fumeuses, HVG	4,3	3,5-57,0	1,8-20,2
<u>Sous-groupe D</u> F 63-70 ans, PAS = 140-170 mmHg, fumeuses, Tt antihypertenseur	10,3	9,2-22,8	7,8-17,7

AVC = accident vasculaire cérébral ; CCHS = *Copenhagen City Heart Study* ; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche ; F = femme ; FHS = *Framingham Heart Study* ; H = homme ; PAS = pression artérielle systolique.

De l'analyse de cette étude il résulte :

- que les profils de risque choisis ne permettent pas d'apprécier si la différence de performance prédictive liée au facteur diabète a un retentissement significatif sur les estimations du risque cardio-vasculaire ;
- en revanche, on constate l'effet des différences de coefficients liés à l'hypertrophie ventriculaire gauche sur les probabilités estimées (différences de probabilités entre les sous-groupes A et B).

Il faut noter également les différences d'étendue des probabilités entre les deux modèles, qui sont également variables d'un sous-groupe à l'autre. Cette étendue est très importante pour le modèle de Framingham, dès que l'on introduit l'hypertrophie ventriculaire gauche, chez les femmes.

Au total, la méthodologie de validation utilisée dans cette étude privilégie la capacité explicative des modèles, mais ne renseigne pas sur la performance discriminante et ne précise que partiellement les performances de calibration du modèle et sa précision. Si ces résultats sont intéressants pour leur interprétation dans le domaine d'application, ils ne permettent pas de validation comparative des modèles sur des indicateurs de performance standard.

#### *Western collaborative group study*

Le travail de Brand *et al.* (98) fournit une évaluation de l'équation de Framingham dans une autre cohorte nord-américaine, celle de la *Western collaborative group study*. Les choix méthodologiques de cette validation (étude de corrélation entre les risques obtenus par les deux modèles) ne permettent pas de tirer de conclusion intéressante par rapport aux autres études.

#### *Études sur la population américaine*

Leaverton *et al.* (119) ont évalué la possibilité de généraliser le modèle de Framingham en utilisant un échantillon de sujets recrutés entre 1971 et 1975 (NHANES 1 ou *National Health and Nutrition Examination Survey*), et suivis jusqu'en 1981 (NHEFS ou *NHANES 1 Epidemiologic Follow up Study*). Cette cohorte a l'intérêt d'être représentative de la population américaine mais, alors que les mesures des facteurs de risque ont été répétées tous les 2 ans dans le cadre de la *Framingham Heart Study*, le modèle de Framingham évalué par Leaverton *et al.* a été construit à partir d'une unique mesure des facteurs de risque lors du 7<sup>e</sup> examen de suivi (réalisé entre 1960 et 1964, ce bilan a été choisi afin de rendre la cohorte comparable à celle de la NHANES en termes d'âge et de durée de suivi).

Les deux cohortes différaient par leur mesure des facteurs de risque :

- le diabète était mesuré dans la NHANES comme dans l'étude de Copenhague, c'est-à-dire par l'interrogatoire, alors qu'il était mesuré dans la FHS par la mesure de la glycémie ;
- certains FdeRCV mesurés dans le cadre de l'étude Framingham n'étaient pas évalués dans la NHANES, comme le HDL-cholestérol ou l'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- la mesure de l'événement prédit (accident coronarien) était également plus précise et plus fiable dans l'étude de Framingham.

Deux modèles de régression logistique multiple ont été construits à partir des deux cohortes pour prédire le risque d'accident coronarien à 10 ans. Les variables prédictives prises en compte étaient : l'âge, la pression artérielle systolique, le cholestérol total, la tabagisme et le diabète.

- Les coefficients des deux modèles étaient comparables pour l'âge, la pression artérielle et le cholestérol, avec un rôle prédictif mineur du cholestérol.
- En revanche, le pouvoir prédictif du tabac était plus élevé dans la cohorte de la NHEFS que dans la FHS (coefficients pour les hommes : 0,45 dans la FHS, 0,78 dans la NHEFS ; pour les femmes : 0,70 dans la FHS, 0,88 dans la NHEFS).
- Le diabète, dont le pouvoir prédictif était supérieur pour les femmes par rapport aux hommes dans la cohorte de Framingham (coefficients respectifs de 1,228 et 0,456), avait dans la NHEFS un pouvoir prédictif équivalent dans les deux sexes (coefficient de 0,908 pour les hommes, et 0,894 pour les femmes).
- Chaque modèle a été appliqué aux deux cohortes et évalué du point de vue de sa performance prédictive, dans sa composante de calibration, par la méthode graphique de comparaison du risque observé et du risque prédit, par quintile de risque.
- Cependant, pour estimer les risques prédits, tous les individus ont été considérés à un âge fixe, identique, afin de supprimer l'effet de l'âge dans la classification par quintile. Seuls les résultats tenant compte de cet ajustement ont été présentés.
- Une meilleure calibration du modèle de Framingham était obtenue parmi les femmes de la NHANES que parmi les hommes.

À la différence de l'étude sur la cohorte de Copenhague, la méthodologie de cette étude permet de conclure à la transportabilité du modèle de Framingham sur l'ensemble de la population américaine, en tout cas pour la classification en différents niveaux de risque (calibration relative). Cette conclusion doit cependant être nuancée par les limites et choix méthodologiques de l'étude qui sont : l'absence dans la NHANES de données concernant le cholestérol-HDL et l'hypertrophie ventriculaire gauche (facteurs pris en compte dans le modèle de Framingham), la méthode utilisée pour éliminer l'effet de l'âge dans la comparaison des deux modèles qui est discutable.

#### *Étude sur la cohorte australienne*

Knuiman *et al.* (104) ont réalisé un travail similaire à celui de Leaverton *et al.*, sur une cohorte australienne (celle de l'étude de Busselton *et al.*). Cette population de 1923 hommes et 1968 femmes a fait l'objet d'un recueil de données entre 1966 et 1981, puis d'un suivi pour la mortalité jusqu'en 1994. Des problèmes méthodologiques similaires à ceux soulignés dans l'étude de Leaverton *et al.* ont été observés. Ils concernaient en particulier la définition et la mesure des facteurs de risque.

- Le modèle logistique construit à partir de cette cohorte prédisait la mortalité coronarienne à 10 ans à partir de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du tabagisme. L'ajustement de ce modèle aux données a été mesuré par un test de qualité de l'ajustement de Hosmer et Lemeshow qui montrait un meilleur ajustement pour les femmes ( $p = 0,22$ ) que pour les hommes ( $p = 0,07$ )<sup>ii</sup>.

---

<sup>ii</sup> La variable « âge » expliquait cette différence de performance : en effet pour un modèle incluant seulement le facteur « âge », le test d'ajustement était équivalent entre les deux sexes ( $p = 0,10$  pour les hommes,  $p = 0,18$  pour les femmes).

- Le modèle de Knuiman *et al.* était comparé au modèle de Framingham, ainsi qu'à ceux issus de la *NHANES 1 Epidemiologic Follow up Study* construits dans des conditions similaires (âge compris entre 40 et 74 ans, durée de suivi de 10 ans) et des données européennes du projet ERICA [pour lequel l'âge se situait entre 40 et 57 ans et la durée de suivi était de 6 ans (105)].
- La validation des trois modèles (Framingham, NHEFS et ERICA) sur la population de Busselton reposait sur la classification en quintiles de risque prédit par chaque modèle et la comparaison du nombre de décès observés dans la population de Busselton dans chacune des 3 classifications obtenues.
- Afin de supprimer l'effet de l'âge (c'est-à-dire des différences de sa distribution dans les 4 études originales) dans l'évaluation de ses performances, les mêmes classifications ont été faites par quintiles d'âge.

Les résultats présentés dans le *tableau 38* montrent la bonne calibration du modèle de Framingham et sa transportabilité dans une population australienne. Cette transportabilité est encore meilleure si l'on considère les résultats par quintiles d'âge (104). Au total, l'étude de Knuiman *et al.* confirme, dans la population de Busselton et avec une méthodologie plus rigoureuse, les résultats obtenus par Leaverton *et al.* (119).

**Tableau 38.** Décès coronariens dans la population de l'étude de Busselton prédits par 4 modèles de risque et par quintile de risque d'après Knuiman *et al.*, 1997 (104).

Quintiles	Busselton		Framingham	NHEFS	Projet ERICA
	Risque observé	Risque prédit	Risque observé	Risque observé	Risque observé
<u>Hommes</u>					
1	1	4,8	0	0	1
2	10	9,5	9	8	7
3	23	17,3	23	29	27
4	35	30,1	36	33	32
5	47	54,3	48	46	49
test HL		p = 0,07			
<u>Femmes</u>					
1	0	0,4	0	0	-
2	0	1,6	1	2	-
3	5	4,9	3	3	-
4	19	14,0	22	24	-
5	47	51,9	45	42	-
test HL		p = 0,22			

Test HL = ajustement de Hosmer et Lemeshow

#### *Étude de D'Agostino 2001*

Cette étude (130) est de bonne qualité méthodologique (effectifs importants, diversité des populations, indicateurs de performance appropriés). L'analyse de ses résultats montre que les modèles de Framingham (*tableau 39*) :

- ont de bonnes performances de prédiction, qui représentent un compromis satisfaisant entre une bonne calibration du risque prédit sur le risque réel et une bonne discrimination des patients, selon qu'ils auront ou pas un accident cardio-vasculaire ;
- séparent de manière comparable les sujets à « haut risque » des sujets à « bas risque » dans toutes les cohortes (index C du modèle original et du modèle de Framingham similaire dans toutes les cohortes) ;
- le risque prédit est surestimé, en particulier dans les populations européennes, mais une simple recalibration du modèle, en tenant compte des caractéristiques propres de la cohorte, suffit pour le réajuster.

**Tableau 39.** Comparaison des performances de discrimination et de calibration du modèle de Framingham et de modèles issus de différentes cohortes d'après D'Agostino, 2001 (130).

Études	Population (type, nbre de sujets)	Index C de discrimination		Calibration (Chi2)		
		FHS <sup>#</sup>	Cox <sup>§</sup>	FHS ajusté <sup>§</sup>	non FHS ajusté <sup>¶</sup>	Cox <sup>f</sup>
<i>Framingham Heart Study</i>	Caucasiens	0,79	0,79	-	-	-
<i>Atherosclerosis Risk in Community Study</i>	Caucasiens	0,75	0,76	13,8	-	5,4
<i>Physicians'Health Study</i>	Afro-américains	0,67	0,70	6,2	-	7,2
<i>Honolulu Heart Program</i>	Caucasiens	0,63	0,64	-	-	-
<i>Puerto-Rico Heart Health Program</i>	Japano-américains	0,72	0,74	66,0	12,0	2,6
<i>Strong Heart Study</i>	Hispano-américains	0,69	0,72	142,0	10,0	7,2
<i>Strong Heart Study</i>	Américains	0,69	0,77	10,6	8,2	2,7
<i>Cardiovascular Health Study</i>	Caucasiens	0,63	0,69	13,2	2,7	6,8

L'index C est équivalent à l'aire sous la courbe (ROC) : un index égal à 0,5 exprime que le modèle ne fait pas mieux que le hasard, un index égal à 1 exprime que le modèle discrimine parfaitement les malades des non-malades. Le Chi2 de calibration exprime schématiquement la différence entre le risque estimé et le risque réel (apprécié par le risque observé par décile de risque). # = discrimination obtenue dans chaque cohorte avec le modèle de l'étude de Framingham ; § = discrimination obtenue dans chaque cohorte avec le modèle de Cox de cette même cohorte ; § = calibration obtenue avec le modèle de Framingham utilisé dans chaque cohorte en utilisant les moyennes des facteurs de risque de la cohorte de Framingham ; ¶ = calibration obtenue avec le modèle de Framingham utilisé dans chaque cohorte en utilisant les moyennes des facteurs de risque de la cohorte dans laquelle on l'applique ; f = calibration obtenue avec le modèle de Cox obtenu dans chaque cohorte et utilisé dans celle-ci.

### Étude de Bastuji-Garin 2002

Une étude sur les données de l'essai INSIGHT a comparé la surestimation du risque cardio-vasculaire induit par le modèle de Framingham en fonction des populations concernées (124). Trois cohortes originaires du nord de l'Europe (Scandinavie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et 3 cohortes originaires du sud de l'Europe (France, Italie, Espagne) ont été comparées. La surestimation était plus importante (égale à 7 % en moyenne) dans les pays du Sud par rapport aux pays du Nord (3 % en moyenne). Elle était liée davantage à la différence de prévalence des maladies cardio-vasculaires qu'à la variabilité du pouvoir prédictif des FdeRCV identifiés (181).

### Étude d'Empana 2003

Les équations de Framingham et de l'étude PROCAM pour l'estimation du risque coronarien ont été évaluées dans la population de l'étude PRIME (*the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*) recrutée dans le centre MONICA irlandais de Belfast (126), les trois centres MONICA français (Lille, Strasbourg et Toulouse), parmi des patients volontaires se présentant en centres de santé et parmi différents groupes professionnels d'industrie. Dans cette étude la surestimation moyenne du risque coronarien par l'équation de Framingham et par l'équation PROCAM est plus forte en France (ratio risque prédit/taux d'événements observés respectivement de 2,35 et 2,76) qu'à Belfast (ratio risque prédit/taux d'événements observés, respectivement de 1,34 et 1,78). Les deux équations permettent une bonne discrimination des patients à haut risque versus bas risque. Dans 39 % (index C = 0,61) et 32 % (index C = 0,68) des cas le RCV global d'un patient ayant présenté un événement cardio-vasculaire est plus faible que celui d'un patient n'ayant pas présenté d'événement. Les intervalles de confiance des ratios risque prédit/taux d'événements observés (et l'absence d'intervalle de confiance des index C) ne permettent pas de

conclure formellement à une différence de performance entre l'équation PROCAM et celle de Framingham.

#### Étude de Brindle 2003

Cette étude (128) a évalué les équations de Framingham (61,92) dans la population de la *British regional heart study* (BRHS), composée de 6 643 hommes âgés de 40 à 59 ans, indemnes de toute maladie cardio-vasculaire à l'inclusion dans l'étude et recrutés entre 1978 et 1980. Les taux d'événements coronariens observés à 10 ans étaient de 12 % dans la population de Framingham et 10 % dans la population de la BRHS. L'équation de Framingham aboutissait à une surestimation relative des risques de mortalité cardio-vasculaire (+ 47 %) et coronarien (57 %) à 10 ans. Cette surestimation relative étant constante (*figure 1*), les auteurs ont proposé une recalibration simple du modèle de risque en divisant le RCV global de prédiction du risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans par 1,47 et le RCV global de prédiction d'un événement coronarien par 1,57.

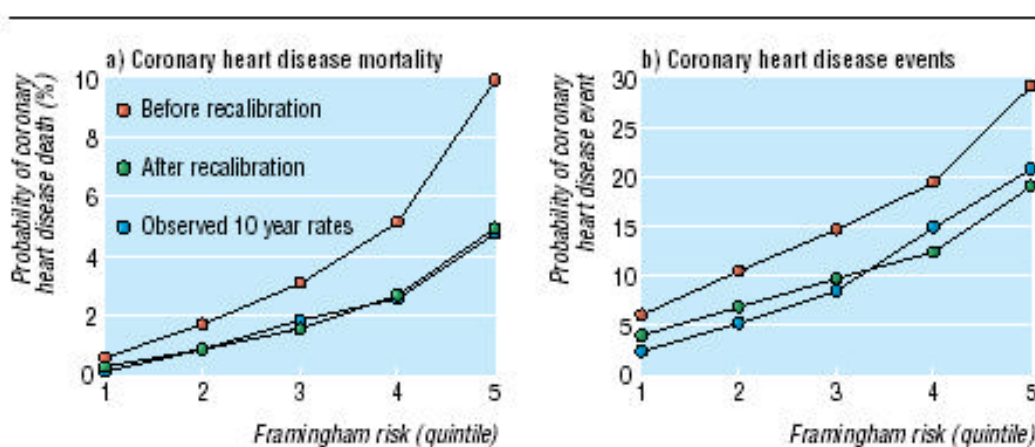


Figure 1. Mortalité coronarienne à 10 ans observée dans l'étude BRHS, et prédite (dans l'étude BRHS, par l'équation de Framingham), avant et après calibration d'après Brindle *et al.* (128).

## ANNEXE 5. INDICATEURS DE SENSIBILITÉ ET DE SPECIFICITÉ DES MODÈLES DE RISQUE

### Indicateurs de discrimination

Ce sont les indicateurs classiques de performance d'un test diagnostique : sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance, analyse par courbe ROC et aire sous la courbe ROC. La performance d'un modèle de risque est évaluée dans une cohorte dans laquelle sont mesurés :

- en début d'étude, les paramètres cliniques ou biologiques qui permettent l'application du modèle ;
- au cours du suivi, l'événement clinique considéré (un événement cardio-vasculaire).

Dans cette population, on appelle M l'effectif des patients qui ont présenté un événement cardio-vasculaire, et nM ceux qui n'en ont pas présenté. On appelle P l'effectif des patients pour lesquels le risque prédit par le modèle est élevé (supérieur à un seuil S), et N ceux pour qui le risque prédit est bas (inférieur au seuil S).

- Pour un seuil S choisi, on définit le couple d'indicateurs (figure 2) :
- sensibilité = taux de vrais positifs parmi les malades ( $Se = VP/M$ ) ;
- spécificité = taux de vrais négatifs parmi les non-malades ( $Sp = VN/nM$ ) ;

Distribution des résultats du test chez les sujets malades (M) et non malades (Non M)

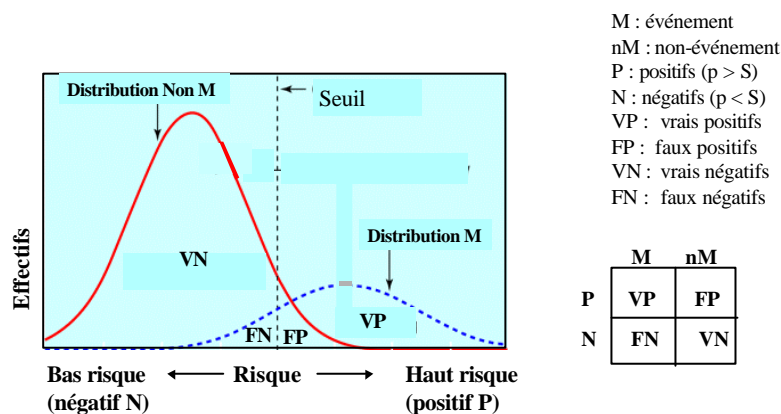
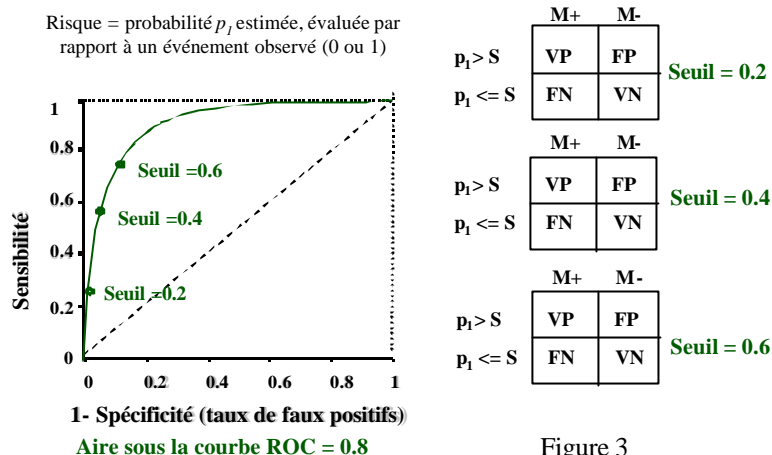


Figure 2

BMJ 2002

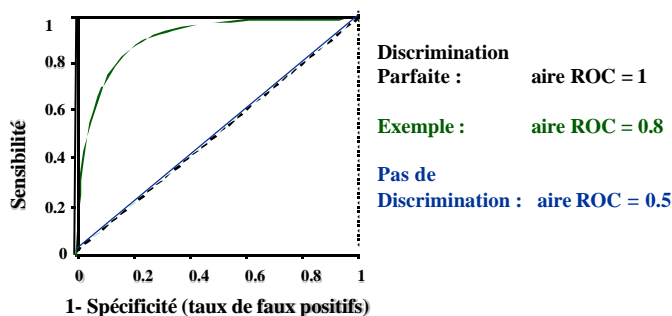
La courbe ROC est construite à partir des couples (sensibilité, spécificité) obtenus pour toute valeur possible du seuil S. L'aire sous la courbe ROC représente un indicateur de discrimination du modèle de risque, quel que soit le seuil S considéré pour définir les « positifs » (haut risque) et les « négatifs » (bas risque). Elle prend ses valeurs entre 0 et 1 : une valeur de 0,5 reflète la performance d'un modèle qui ne discrimine pas mieux que le hasard, une valeur supérieure à 0,5 reflète un modèle avec lequel un résultat de risque supérieur à S identifie bien les malades, une valeur inférieure à 0,5 reflète un modèle avec lequel un résultat de risque supérieur à S identifie les non-malades (figure 3).

### Construction d'une courbe ROC



Dans le cas d'un événement binaire l'index C est équivalent à l'aire sous une courbe ROC (figure 4). Si l'on compare deux à deux le risque prédit de toutes les observations des « malades » avec celui de toutes les observations des « non-malades », et que l'on considère comme concordante chaque paire où le risque prédit d'un « malade » est plus élevé que celui d'un « non-malade », l'index C représente la proportion de paires concordantes parmi toutes les paires possibles. L'index C est équivalent au test non paramétrique de Wilcoxon et est donc calculé selon la même méthode.

### Signification de l'aire sous la courbe ROC



#### Indicateurs de calibration

Le test du  $\chi^2$  de Pearson ou le test C de Hosmer et Lemeshow (159) sont des tests dits de qualité de l'ajustement du modèle aux données (figure 5). Ils sont définis en statistique dans le cadre d'un problème où l'événement observé est dichotomique et le modèle de prédiction fournit une estimation sous la forme d'une probabilité. Les biostatisticiens parlent dans ce cadre d'un bon ajustement du modèle aux données si : 1) l'indicateur qui mesure et résume les distances entre  $Y$  (l'événement observé) et  $G_{(x)}$  (estimation de  $Y$  à partir des variables prédictives) est petit et 2) si la contribution de chaque paire  $(Y_i, G_{(x_i)})$  à cet indicateur est non systématique et petite par rapport à l'erreur de structure du modèle (159). Schématiquement,

le  $\chi^2$  fait la somme des carrés des résidus, c'est-à-dire des différences entre observés et prédits. Le test C de Hosmer et Lemeshow consiste à :

- calculer la probabilité de l'événement pour chaque sujet de la base de validation et classer la base par ordre croissant de probabilité ;
- diviser la base en  $g=10$  groupes d'observation selon deux méthodes possibles : la première, selon les déciles (ou quintiles) de probabilités (c'est-à-dire que, pour une base d'effectif  $n$ , le premier groupe contient les  $n_1 = n/10$  observations ayant la probabilité la plus faible, le dernier groupe contient les  $n_{10} = n/10$  observations ayant la probabilité la plus forte) ; la seconde, selon dix valeurs fixes et équidistantes de probabilité (dixièmes de probabilité) ;
- quelle que soit la méthode de regroupement choisie, dresser le tableau  $2 \times 10$  (10 lignes et 2 colonnes) si déciles ou  $5 \times 2$  si quintiles des effectifs d'événements observés et prédits.

Comparer dans chaque quintile ou décile le nombre d'événements observés et le nombre d'événements attendus (obtenu par sommation des risques prédits pour tous les individus du groupe) en calculant un  $\chi^2$  sur le tableau  $2 \times 10$  des fréquences observées et prédites. Hosmer et Lemeshow ont démontré empiriquement que C suivait approximativement la distribution d'un  $\chi^2$  à  $10-2$  degrés de liberté. L'utilisation d'une table du  $\chi^2$  permet d'obtenir une valeur  $p$  de significativité. Plus la valeur du test C est faible (proche de 0), plus la valeur  $p$  de significativité est proche de 1 et meilleure est la qualité de l'ajustement. Au total, ces méthodes permettent de tester l'adéquation du modèle pour classer les sujets par groupe de risque croissant.

### Interprétation du C index

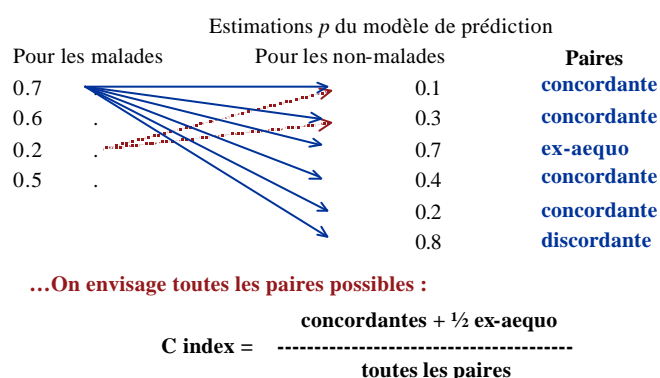


Figure 5

Diamond (182) a montré que la performance d'un modèle était un compromis entre la discrimination et la calibration, et que les performances de discrimination et de calibration étaient étroitement liées. Si un modèle est très discriminant, il perd en calibration et, à l'inverse, s'il est bien calibré, il devient moins discriminant. En fonction des objectifs recherchés, il est donc nécessaire d'établir un compromis pour un modèle donné permettant d'obtenir une discrimination correcte et une calibration satisfaisante. Ainsi :

- lorsqu'il s'agit de porter un diagnostic binaire (répondant à la question oui/non), comme par exemple « y a-t-il un antécédent d'infarctus du myocarde pour ce patient ? », avoir une bonne performance de discrimination est un objectif raisonnable et suffisant ;
- lorsqu'on cherche à établir une recommandation de prévention en fonction d'un certain seuil de risque cardio-vasculaire théorique réel, on attend de l'estimation du risque qu'elle ait non seulement une bonne valeur discriminante, mais également qu'elle soit bien calibrée sur le risque réel du sujet considéré.



## **ANNEXE 6. MODÈLES DE RISQUE UTILISABLES POUR L'ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL**

---

— *Précautions d'utilisation des modèles de risque pour estimer le RCV global*

- Quel que soit le modèle utilisé, il est important de respecter la définition des variables utilisées dans le modèle de risque.
- L'utilisation du modèle de Framingham en population française nécessite un ajustement consistant à diviser le risque obtenu par un facteur variant selon l'âge et le sexe entre 2 et 3.
- L'estimation du RCV global par les modèles de risque est moins « fiable » (moins précise, surestimée) pour les valeurs extrêmes des facteurs de risque comme par exemple en cas de maladie familiale (hypercholestérolémie familiale), de problème de mesure (effet blouse blanche), de maladie rare (syndrome de Conn).
- Les modèles de risque ne peuvent pas être utilisés pour le patient diabétique de type 1 ou la femme enceinte, car ce type de patients n'était pas ou était très peu représenté dans la population de l'étude de Framingham.
- Le RCV global étant estimé dans les modèle à partir des facteurs de risque dits « majeurs », il est possible de « moduler » les décisions de traitement en fonction des facteurs de risque associés dits « prédisposants » : obésité androïde, sédentarité, antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (homme < 55 ans, femme < 65 ans), précarité et facteurs psychosociaux, ménopause.

— *Cas particuliers*

Les patients ayant dans leurs antécédents une maladie cardio-vasculaire cliniquement exprimée doivent être d'emblée considérés à « haut risque ». Ces pathologies cardio-vasculaires sont les suivantes :

- pathologie cardiaque : infarctus du myocarde, angor, revascularisation coronarienne, insuffisance cardiaque congestive ;
- maladie rénale : protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft < 60 ml/min) ;
- claudication intermittente des membres inférieures ;
- rétinopathie à un stade évolué (hémorragies ou exsudats, œdème papillaire).

Chez ce type de patients, il peut être indiqué, en seconde intention et dans certaines indications (voir les recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, des dyslipidémie et du diabète), de rechercher certains marqueurs d'altération d'organes cibles : hypertrophie ventriculaire gauche, épaississement des parois artérielles, recherche de microalbuminurie.

— *Le modèle de Framingham*

Le modèle présenté ci-après est un modèle de prédiction de risque d'accident coronarien adapté par Wilson *et al.* (97). Ce modèle utilise les facteurs de risque suivants : âge, cholestérol total (CT) ou LDL-cholestérol (LDL) en mmol/l ou en g/l, pression artérielle (en mmHg), l'existence établie d'un diabète (OUI/NON), l'existence d'un tabagisme (OUI/NON).

-----Modèle de Framingham applicable aux hommes-----

Étape 1 : âge

Années	Points LDL	Points CT
30-34	-1	[-1]
35-39	0	[0]
40-44	1	[1]
45-49	2	[2]
50-54	3	[3]
55-59	4	[4]
60-64	5	[5]
65-69	6	[6]
70-74	7	[7]

## Étape 2 : cholestérol

Cholestérol LDL		
g/l	mmol/l	Points LDL
	< 2,59	-3
	2,60-3,36	0
	3,37-4,14	0
	4,15-4,92	1
	= 4,92	2

OU:

Cholestérol total		
g/l	mmol/l	Points CT
	< 4,14	[-3]
	4,15-5,17	[0]
	5,18-6,21	[1]
	6,22-7,24	[2]
	= 7,25	[3]

## Étape 3 : Cholestérol HDL

Cholestérol HDL			
g/l	mmol/l	Points LDL	Points CT
	< 0,90	2	[2]
	0,91-1,16	1	[1]
	1,17-1,29	0	[0]
	1,30-1,55	0	[0]
	= 1,56	-1	[-2]

## Étape 4 : pression artérielle (mmHg)

Systolique	Diastolique			
	< 80	80-84	85-89	90-99 = 100
< 120	0 [0]			
120-129		0 [0]		
130-139			1 [1]	
140-159				2 [2]
=160				3 [3]

NB : lorsque la systolique et la diastolique donnent un nombre de points différents choisir le point le plus élevé.

## Étape 5 : diabète\*

	Points LDL	Points CT
Non	0	[0]
Oui	2	[2]

NB : répondre oui, si traitement par insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun > 7 mmol/l (1,26 g/l) ou glycémie post-prandiale > 11 mmol/l (1,98 g/l)

## Étape 6 : tabagisme

	Points LDL	Points CT
Non	0	[0]
Oui	2	[2]

tabagisme = oui si patient fumeur régulier ≥ 1 cigarette/j actuel ou ayant arrêté depuis moins de 1 an

## Étape 7 : somme des points

Étape 1	Age	-----
Étape 2	LDL ou [CT]	-----
Étape 3	HDL	-----
Étape 4	Pression artérielle	-----
Étape 5	Diabète	-----
Étape 6	Tabagisme	-----
<b>Total</b>		<b>-----</b>

## Étape 8 : estimer le risque coronarien à 10 ans (%), à partir du total de points

Points LDL-chol		Points Cholestérol total	
Total	RCV global	Total	RCV global
< -3	1		
-2	2		
-1	2	[< -1]	[2]
0	3	[0]	[3]
1	4	[1]	[3]
2	4	[2]	[4]
3	6	[3]	[5]
4	7	[4]	[7]
5	9	[5]	[8]
6	11	[6]	[10]
7	14	[7]	[13]
8	18	[8]	[16]
9	22	[9]	[20]
10	27	[10]	[25]
11	33	[11]	[31]
12	40	[12]	[37]
13	47	[13]	[45]
= 14	= 56	[= 14]	[= 53]

## Étape 9 : comparer à une personne de même âge\*

Années	Dans la moyenne	Sans facteurs de risque
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

## -----Modèle de Framingham applicable aux femmes-----

## Étape 1 : âge

Années	Points LDL	Points CT
30-34	-9	[-9]
35-39	-4	[-4]
40-44	0	[0]
45-49	3	[3]
50-54	6	[6]
55-59	7	[7]
60-64	8	[8]
65-69	8	[8]
70-74	8	[8]

## Étape 2 : cholestérol

Cholestérol LDL		
g/l	mmol/l	Points LDL
	< 2,59	-3
	2,60-3,36	0
	3,37-4,14	0
	4,15-4,92	2
	= 4,92	2

OU:

Cholestérol total		
g/l	mmol/l	Points CT
	< 4,14	[-2]
	4,15-5,17	[0]
	5,18-6,21	[1]
	6,22-7,24	[1]
	= 7,25	[3]

## Étape 3 : cholestérol HDL

Cholestérol HDL			
g/l	mmol/l	Points LDL	Points CT
	< 0,90	5	[5]
	0,91-1,16	2	[2]
	1,17-1,29	1	[1]
	1,30-1,55	0	[0]
	= 1,56	-2	[-3]

## Étape 4 : pression artérielle (mmHg)

Systolique	Diastolique			
	< 80	80-84	85-89	90-99 = 100
< 120	-3 [-3]			
120-129		0[0]		
130-139			0[0]	
140-159				2[2]
=160				3[3]

NB : lorsque la systolique et la diastolique donnent un nombre de points différents, choisir le point le plus élevé.

## Étape 5 : diabète\*

	Points LDL	Points CT
Non	0	[0]
Oui	4	[4]

NB : répondre oui, si traitement par insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun > 7 mmol/l (1,26 g/l) ou glycémie post-prandiale > 11 mmol/l (1,98 g/l)

## Étape 6 : tabagisme

	Points LDL	Points CT
Non	0	[0]
Oui	2	[2]

tabagisme = oui si patient fumeur régulier  $\geq 1$  cigarette/j actuel ou ayant arrêté depuis moins de 1 an

## Étape 7 : somme des points

Étape 1	Age	-----
Étape 2	LDL ou [CT]	-----
Étape 3	HDL	-----
Étape 4	Pression artérielle	-----
Étape 5	Diabète	-----
Étape 6	Tabagisme	-----
<b>Total</b>		-----

## Étape 8 : estimer le risque coronarien à 10 an (%), à partir du total de points

Points cholestérol LDL	RCV global	Points cholestérol total	
		Total	RCV global
$\leq -2$	1	[= -2]	[1%]
-1	2	[-1]	[2%]
0	2	[0]	[2%]
1	2	[1]	[2%]
2	3	[2]	[3%]
3	3	[3]	[3%]
4	4	[4]	[4%]
5	5	[5]	[4%]
6	6	[6]	[5%]
7	7	[7]	[6%]
8	8	[8]	[7%]
9	9	[9]	[8%]
10	11	[10]	[10%]
11	13	[11]	[11%]
12	15	[12]	[13%]
13	17	[13]	[15%]
14	20	[14]	[18%]
15	24	[15]	[20%]
16	27	[16]	[24%]
=17	= 32	[= 17]	[= 27%]

## Étape 9 : comparer à une personne de même âge\*

Années	Dans la moyenne	Sans facteurs de risque
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

\*

— Le modèle de SCORE

Tableau d'évaluation du RCV global par le modèle proposé par le Consortium SCORE (109)

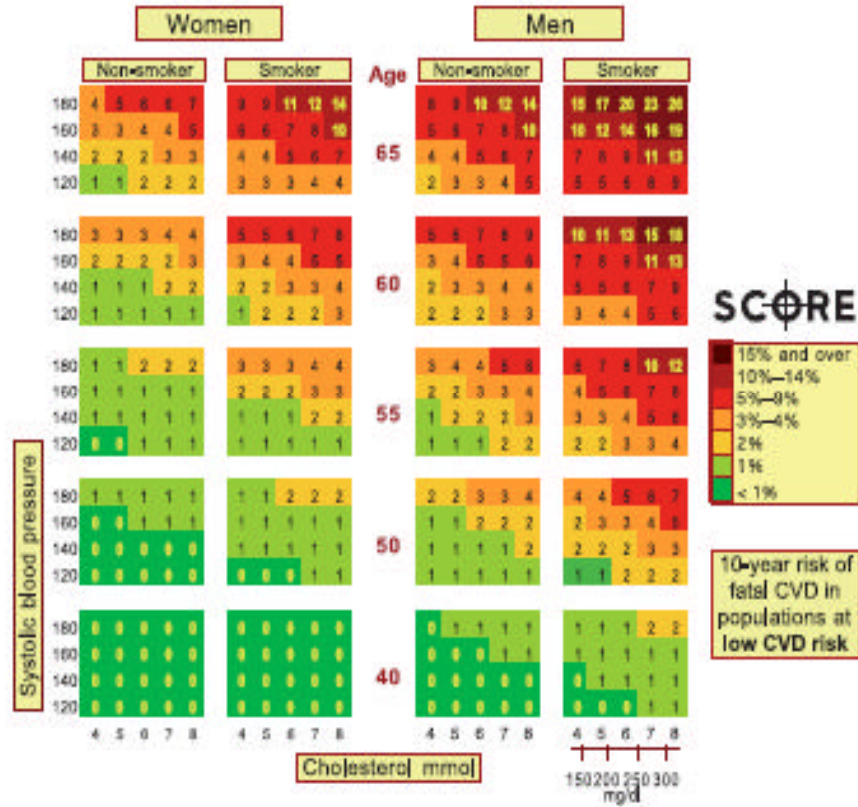


Fig. 2 Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at low cardiovascular disease risk. Chart based on total cholesterol.

## RÉFÉRENCES

---

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Paris: Anaes; 1999.
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Paris: Anaes; 2000.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Paris: Anaes; 2000.
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Paris: Anaes; 2000.
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: Anaes; 1999.
6. Paris V, Renaud T, Sermet C. Des comptes de la santé par pathologie. Prototype sur l'année 1998. Etudes Résultats 2002;188.
7. Élaboration de la loi relative à la politique de santé publique. Rapport du Groupe technique national de définition des objectifs : analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Paris: Direction générale de la santé; 2003.
8. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. Eur Heart J 1998;19 (Suppl A):A12-9.
9. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
10. Boissel JP. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. JAMA 1998;280(22):1949-50.
11. Calman KC, Royston GHD. Risk language and dialects. BMJ 1997;315:939-42.
12. Jenicek M, Cléroux R. Épidémiologie: principes, techniques, applications. Paris: Maloine; 1987.
13. Grundy SM. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999;100(13):1481-92.
14. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J 2001;141(2 Suppl):S49-57.
15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
16. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2002. Réduire les risques pour promouvoir une vie saine. Genève: OMS; 2002.
17. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M *et al.* Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Clin Epidemiol 2003;56(9):880-90.
18. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor : a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1993;118(12):956-63.

19. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease : a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
20. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
21. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2105-13.
22. Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townsend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1858-63.
23. The VITATOPS (Vitamins to prevent stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Circulation* 2002;106(2):120-6.
24. Spence JD, Howard VJ, Chambless LE, Malinow MR, Pettigrew LC, Stampfer M *et al.* Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial: rationale and design. *Neuroepidemiology* 2001;20(1):16-25.
25. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease : prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204.
26. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease : is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
27. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature depolarizations. *N Engl J Med* 2003;343:826-33.
28. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA *et al.* Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;272(1):33-6.
29. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
30. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: The Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20(7):1307-14.
31. Soubrier F. Place de la génétique dans l'évaluation du risque chez l'hypertendu. *Arch Mal Cœur* 1997;90(5):21-7.
32. Haut Comité de la santé publique. La santé en France. Paris: La Documentation Française; 2002.
33. Ministère de la Santé. Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2003. Paris: La Documentation Française; 2004.
34. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. MEDIC' assurance maladie. Les médicaments remboursés par le régime général de l'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002. Paris: Cnamts; 2003.
35. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57.
36. Auvray L. Santé, soins et protection sociale en 2002. Paris: CREDDES; 2004.
37. Oberlin P, Mouquet Mc, Folliguet T. Le traitement invasif des maladies coronariennes. *Études Résultats* 2004;289.

38. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart* 2000;84:171-5.
39. Agence régionale de l'hospitalisation d'Ile-de-France. Accidents vasculaires cérébraux. Rapport du groupe de travail AVC. Paris: ARHIF; 2002.
40. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35(3):770-5.
41. Ferrieres J, Paillard F, Eilstein D. Epidémiologie et prévention cardio-vasculaire. *Cœur Santé* 2002;N° Spécial:1-43.
42. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 1999;318:1471-80.
43. Les registres français des cardiopathies ischémiques et infarctus du myocarde en France, 1985-1992 : incidence et mortalité. *BEH* 1996;46(199):201.
44. Tran PD, Leclerc A, Chastang JF, Goldberg M. Regional disparities in cardiovascular risk factors in France: a five-year analysis of the GAZEL cohort. *Eur J Epidemiol* 1998;14(6):535-43.
45. Observatoire régional de la santé de Midi-Pyrénées. Les cardiopathies ischémiques. *Bull Observatoire régional santé Midi-Pyrénées* 2001;1-12.
46. Centre technique d'appui et de formation des centres d'exams de santé. Géographie de la santé dans les centres d'exams de santé. Données régionales 1999. Paris: Cetaf; 2002.
47. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37(5):1256-61.
48. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Faits marquants. Edition 2001. Paris: Cnamts; 2001.
49. Tilly B, Salanave B, Chatellier G, Guilhot J, Fender P, Allemand H. Hypertension artérielle sévère : risque cardio-vasculaire et non-contrôle tensionnel. *Rev Méd Ass Mal* 2003;34(3):157-65.
50. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes. Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Paris: Cnamts; 2003.
51. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Faits marquants. Edition 2002. Paris: Cnamts; 2002.
52. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl 6):11-24.
53. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab* 2000;26(5):363-9.
54. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Principes de dépistage du diabète de type 2. Paris: Anaes; 2003.
55. Marissal JP, Lebrun T, Saily JC, Laurent P, Comte S. Le coût des complications du diabète de type 2 en France. *J Econ Méd* 2000;18(3-4):163-77.
56. Beck F, Legleye S, Pretti-Watel P. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les produits psychoactifs (enquête EROPP). Paris: OFDT; 2003.
57. Tabagisme chez les étudiants : données de l'enquête Escapad. Expertise collective. In: Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. Paris: Inserm; 2003.
58. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Arrêt de la consommation

de tabac. Conférence de consensus 8-9 octobre 1998. Paris: Anaes; 1998.

59. Kopp P, Fenoglio P. Le coût social des drogues licites (alcool et tabac) et illicites en France. Paris: OFDT; 2000.

60. Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis : Afssaps; 2000.

61. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990;121(20):293-8.

62. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000;320(7236):705-8.

63. National Heart Lung and blood Institute. The seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII). Bethesda: NHLBI; 2003.

64. National Heart Lung and blood Institute, National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda: NHLBI; NCEP; 2001.

65. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.

66. Dagenais GR, Yussuf S, Bourassa MG. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons : results of the Heart Outcomes prevention evaluation study. *Circulation* 2001;104:522-6.

67. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL. Second Australian national

blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting - enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348 (7):583-92.

68. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G De Faire U. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.

69. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB. Principles results of the controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289(16):2073-82.

70. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Gill K, Ag S, Crook MA. A comparison of algorithms for initiation of lipid lowering therapy in primary prevention of coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(1):63-71.

71. Unwin N, Thomson R, O'Byrne AM, Laker M, Armstrong H. Implications of applying widely accepted cholesterol screening and management guidelines to a British adult population: cross sectional of cardiovascular disease and risk factors. *BMJ* 1998;317:1125-30.

72. De Backer G. Evidence-based goals versus achievement in clinical practice in secondary prevention of coronary heart disease: findings in EUROASPIRE II. *Atheroscler* 2002;Suppl(2):13-7.

73. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Faits marquants. Edition 2003. Paris: Cnamts; 2003.

74. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Hypertension artérielle sévère exonérée. Résultats de l'enquête sur la prise en charge médicale des malades. Paris: Cnamts; 2000.

75. Vaur L, Amar J, Perret M, Bailleau C, Etienne S, Chamontin B. Influence des facteurs de risque cardio-vasculaire sur la prescription d'antihypertenseurs. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2001;94(8):846-50.



76. Lang T, De Gaudemaris R, Chatellier G, Hamici L, Diene E. Prevalence and therapeutic control of hypertension in 30,000 subjects in the workplace. *Hypertension* 2001;38(3):449-54.
77. Richard JL, Delahaye F. Prévention cardiovasculaire, primaire ou secondaire, chez des malades à haut risque. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1998;91(12):1495-502.
78. Vandenberghe H, Bastiaens H, Jonckeer P, Orban T, Declercq E. Amélioration de la qualité en médecine générale sur la base d'enregistrement de données de consultation : diabète de type 2 et hypertension artérielle. Bruxelles: Institut Scientifique de la Santé Publique; 2003.
79. Denolle T, Gallois H, L'Hostis P, Cimarosti I. Décision thérapeutique en fonction du risque cardiovasculaire dans l'HTA systolique isolée en médecine générale: Etude PREHSI. *Arch Mal Cœur Vaisseaux* 2002;95(7-8):678-81.
80. Bovier E. Étude du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire en médecine générale [thèse]. Lyon: faculté de médecine; 2000.
81. Anderson KM. A nonproportional hazards weibull accelerated failure time regression model. *Biometrics* 1991;47:20:281-8.
82. Recherche et Développement pour la Défense Canada. Directive à l'intention des médecins de l'air. Évaluation du risque de maladie cardio-vasculaire/ECG personnel navigant. Toronto: RDDC; 2002.
83. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-94.
84. Randolph AG, Guyatt GH, Calvin JE, Doig G, Scott Richardson W. Understanding articles describing clinical prediction tools. *Crit Care Med* 1998;26:1603-12.
85. MacGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Scott Richardson W. User's guides to the medical literature. XXII: how to use articles about clinical decision rules. *JAMA* 2000;284:79-84.
86. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
87. Harrel FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models : issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361-87.
88. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-9.
89. Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):1057-62.
90. Benetos A, Thomas F, Bean K, Gautier S, Smulyan H, Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med* 2002;162:577-81.
91. Pearson TA, LaCroix AZ, Mead LA, Liang KY. The prediction of midlife coronary heart disease and hypertension in young adults: the John Hopkins multiple risk equations. *Am J Prevent Med* 1990;6(2 Suppl):I-8.
92. Anderson KM, Wilson WF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:20(1):356-62.
93. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:20:272-81.
94. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994;25(1):40-3.

95. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312-8.
96. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Intermittent claudication a risk profile from the Framingham heart study. *Circulation* 1997; 96:44-9.
97. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
98. Brand RJ, Rosenman RH, Sholtz RI, Friedman M. Multivariate prediction of coronary heart disease in the Western collaborative group study compared to the findings of the Framingham study. *Circulation* 1976;53(2):348-55.
99. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179-84.
100. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster heart study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl.A) 20:A2-11.
101. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
102. Ducimetière P, Richard JL, Rakotovo R, Claude JR. L'estimation d'une courbe de risque comme une fonction de variables prédictives. II. Application à l'analyse multivariée du risque de cardiopathies ischémiques dans une population masculine active d'âge moyen. *Rev Epidém Santé Publ* 1976;24 (20):131-40.
103. Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *BMJ* 1991;303 (20):744-7.
104. Knuiman MW, Vu HTV. Prediction of coronary heart disease mortality in Busselton, Western Australia: an evaluation of the Framingham, national health epidemiologic follow up study, and WHO ERICA risk scores. *J Epidemiol Comm Health* 1997;51:20:515-9.
105. Prediction of coronary heart disease in Europe the 2nd report of the WHO-ERICA project. *Eur Heart J* 1991;12:291-7.
106. Truelsen T, Lindenstrom E, Boysen G. Comparison of probability of stroke between the Copenhagen city heart study and the Framingham study. *Stroke* 1994;25:802-7.
107. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101(6):671-9.
108. Houterman S, Boshuizen HC, Verschuren WM, Giampaoli S, Nissinen A, Menotti A *et al.* Predicting cardiovascular risk in the elderly in different European countries. *Eur Heart J* 2002;23(4):294-300.
109. Conroy RM, Pyorala K, Sans S, Menotti A, De Backer G, Ducimetiere P. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
110. Identifying men at risk of heart attacks : strategy for use in general practice. *BMJ* 1986;293(6545):474-9.
111. Abergel E, Chatellier G, Battaglia C, Ménard J. Can echocardiography identify mildly hypertensive patients at high risk, left untreated, based on current guidelines? *Arch Mal Cœur Vaiss* 1998;91(8):915-9.
112. Nahas R, Freeman R. Echocardiography for primary care evaluation of hypertension. *Can Fam Physician* 1998;44:2702-6.
113. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European population? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40-6.

114. Feuer EJ. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(11):892-7.
115. Lloyd-Jones DM. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
116. Schouten LJ. Cancer incidence: life table risk versus cumulative risk. *J Epidemiol Commun Health* 1994;48:596-600.
117. Dréau H, Colombet I, Degoulet P, Chatellier G. Identification of patients at high cardiovascular risk: a critical appraisal of applicability of statistical risk prediction models. *Meth Inform Med* 2001;40:6-11.
118. Laurier D, Chau NP, Cazelles B, Segond P. Estimation of chd risk in a French working population using a modified Framingham model. *J Clin Épidémiol*1994;47:1353-64.
119. Leaverton PE, Sorlie PD, Kleinman C, Dannenberg AL, Ingster-Moore L, Kannel WB *et al*. Representativeness of the Framingham risk model for coronary heart disease mortality: a comparison with a national cohort study. *J Chron Dis* 1987;40(8):775-84.
120. Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Beth M, Sutkowski MBE. How generalizable are coronary risk prediction models? comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J* 1999;137:837-45.
121. Orford JL, Sesso HD, Stedman M, Gagnon D, Vokonas P, Gaziano JM. A Comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J* 2002;144(1):95-100.
122. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88(3):222-8.
123. Menotti A, Keys A, Kromhout D, Blackburn H, Aravanis C, Bloemberg B *et al*. Inter-cohort differences in coronary heart disease mortality in the 25 year follow-up of the seven countries study. *Eur J Epidemiol*1993;9:527-36.
124. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Chatellier G. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002 ;20(10):1973-80.
125. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.
126. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB *et al*. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The prime study. *Eur Heart J* 2003;24:1903-11.
127. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31(4):817-22.
128. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T *et al*. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1-6.
129. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J *et al*. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health* 2003;57:634-8.
130. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286(2):180-7.
131. Lowensteyn I, Joseph L, Levinton C, Abrahamowicz M, Steinert Y, Grover S. Can computerized risk profiles help patients improve

their coronary risk? The results of the coronary health assessment study. *Prev Med* 1998;27:730-7.

132. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Personalised risk communication for informed decision making about entering screening programs (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford: Update Software; 2004.

133. Shaw C, Abrams K, Marteau TM. Psychological impact of predicting individuals risks of illness: a systematic review. *Soc Sci Med* 1999;49(12):1571-98.

134. Pignone M, Phillips C, Elasy TA, Fernandez A. Physician's ability to predict the risk of coronary heart disease. *BMC Health Serv Res* 2003;July 11.

135. Friedmann PD, Brett AS, Mayo-Smith MF. Differences in generalists' and cardiologists' perceptions of cardiovascular risk and the outcomes of preventive therapy in cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1996;124:414-21.

136. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamowicz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *BMJ* 1995;310(6985):975-8.

137. Chatellier G, Blinowska A, Ménard J, Degoulet P. Do physicians estimate reliably the cardiovascular risk of hypertensive patients. *Medinfo* 1995;8 (2):876-9.

138. McManus RJ, Mant J, Meulendijks CF, Salter RA, Pattison HM, Roalfe AK *et al.* Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study. *BMJ* 2002;324(7335):459-64.

139. Montgomery AA, Fahey T, MacKintosh C, Sharp DJ, Peters TJ. Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients in primary care. *Br J Gen Pract* 2000;50(451):127-8.

140. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000;355:175-80.

141. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Leip E, Beiser A, D'Agostino RB. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med* 2003;163:1966-72.

142. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995;311(7016):1356-9.

143. Alderman MH. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Intern Med* 1993;119(4):329-35.

144. Ménard J, Chatellier G. Mild hypertension: the mysterious viability of a faulty concept. *J Hypertens* 1995;13(10):1071-7.

145. Baker S, Priest P, Jackson R. Using thresholds based on risk of cardiovascular disease to target treatment for hypertension: modelling events averted and number treated. *BMJ* 2000;320:680-5.

146. Muntner P, He J, Roccella EJ, Whelton PK. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population. *Hypertension* 2002;39(4):897-902.

147. Wilson S, Johnston A, Robson J, Poulter N, Collier D, Feder G *et al.* Comparison of methods to identify individuals at increased risk of coronary disease from the general population. *BMJ* 2003;326(7404):1436.

148. Wald N, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326(7404):1419.

149. Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Cucherat M. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):977-82.

150. Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, Vallance P. What is the optimal age for starting lipid lowering treatment? A mathematical model. *BMJ* 2000;320:1134-40.
151. Gueyffier F. INDANA: a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Thérapie* 1995;50(4):353-62.
152. Chatellier G, Colombet I, Dréau H, Degoulet P. Calcul du risque cardio-vasculaire et aide à la décision en médecine de ville. *Informatique et Santé* 1999;11:15-25.
153. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J *et al.* Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126(10):761-7.
154. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002;324:1570-6.
155. Hux JE, Naylor CD. Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatment? *Med Decis Making* 1995;15:152-7.
156. Elting LS, Martin CG, Cantor SB, Rubenstein EB. Influence of data display formats on physician investigators' decisions to stop clinical trials: prospective trial with repeated measures. *BMJ* 1999;318(7197):1527-31.
157. Steel N. Thresholds for taking antihypertensive drugs in different professional and lay groups: questionnaire survey. *BMJ* 2000;320(7247):1446-7.
158. Bergus GR, Levin IP, Elstein AS. Presenting risks and benefits to patients : the effect of information order on decision making. *J Gen Intern Med* 2002;17:612-7.
159. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989.
160. Grenier B. *Évaluation de la décision médicale*. Paris: Masson; 1996.
161. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304(6840):1491-4.
162. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: measurement error proportional to the mean. *BMJ* 1996;313(7049):106.
163. Hanley JA. Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev Diag Imaging* 1989;29:307-35.
164. Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé. *Traitement médicamenteux du diabète de type 2*. Saint-Denis: Afssaps; 1999.
165. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356(9246):1955-64.
166. Pahor M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
167. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.
168. Gueyffier F. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens* 1996;10(1):1-8.

169. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D *et al.* Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(5):355-62.
170. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309(6954):597-9.
171. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
172. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
173. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM *et al.* Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103(3):387-92.
174. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM *et al.* Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102(16):1893-900.
175. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7267):983-6.
176. Larosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.
177. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
178. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
179. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
180. Marre M, Lieve M, Chatellier G, Mann JFE, Passa P, Ménard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495.
181. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A *et al.* Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(1):69-75.
182. Diamond GA. What price perfection? Calibration and discrimination of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 1992;45 :85-9.