

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :

Epidémiologie

Présentée et soutenue par :

BERARD Emilie

le : mercredi 23 mai 2012

Titre :

Prévention cardiovasculaire en population générale:
Prédiction du risque cardiovasculaire
Sécurité des traitements préventifs

Ecole doctorale :

Mathématiques Informatique Télécommunications (MITT)

Unité de recherche :

INSERM U1027

Directeur(s) de Thèse :

Pr FERRIERES Jean

Rapporteurs :

Pr Jean-Pierre Daurès

Pr Victor Aboyans

Membre(s) du jury :

Pr Roland Sambuc

Pr Alain Grand

Pr Thierry Lang

Pr Jean Ferrières

THESE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

BERARD Emilie

Le 23 Mai 2012

Prévention cardiovasculaire en population générale:

**Prédiction du risque cardiovasculaire
Sécurité des traitements préventifs**

Directeur de thèse : Pr FERRIERES Jean

JURY

Pr Jean-Pierre Daurès (rapporteur)

Pr Victor Aboyans (rapporteur)

Pr Roland Sambuc

Pr Alain Grand

Pr Thierry Lang

Pr Jean Ferrières

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Daurès

Merci de me faire l'honneur d'expertiser ce travail de thèse et d'en être le rapporteur. Vous avez su aiguïser ma curiosité en Santé Publique dès les bancs du PCEM1 de notre belle ville de Nîmes. Je suis ravie que vous siégiez dans ce jury.

Monsieur le Professeur Victor Aboyans

Je me souviens avoir présenté mes premiers travaux de recherche à vos côtés, lors d'une session commune des Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie. Vos remarques pertinentes avaient alors permis d'améliorer la discussion des résultats présentés. Merci d'avoir accepté de me faire bénéficier, à nouveau, de votre expertise en épidémiologie cardiovasculaire et d'être rapporteur de ma thèse.

Monsieur le Professeur Roland Sambuc

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse et d'apporter votre expertise en Santé Publique.

Monsieur le Professeur Alain Grand

Merci de m'avoir accueillie au sein du Service d'Epidémiologie et du Département d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Santé Publique. C'est un plaisir de travailler dans votre service. Je suis heureuse que vous participiez à ce jury.

Monsieur le Professeur Thierry Lang

Merci de m'avoir sensibilisée à l'épidémiologie sociale à travers vos cours de Master Recherche Epidémiologie Clinique et de me faire bénéficier de vos lumières en matière d'enseignement. Travailler à vos côtés à l'élaboration du programme d'enseignement de l'UE4 PACES est une expérience particulièrement enrichissante. C'est un honneur que vous jugiez mon travail de thèse.

Monsieur le Professeur Jean Ferrières

Cette thèse est la synthèse du travail que nous avons réalisé ensemble ces quatre dernières années. Merci pour vos précieux conseils et pour votre soutien en toutes circonstances. C'est un plaisir d'appartenir à votre équipe de recherche et de travailler à vos côtés. J'espère que ce travail de thèse ouvre la voie à bien d'autres travaux car j'ai encore beaucoup à apprendre à vos côtés.

Je remercie tout particulièrement **Madame le Docteur Vanina Bongard**, qui m'a appris presque tout ce que je sais en épidémiologie et qui a été mon guide dans la réalisation de ce travail. Vanina, merci pour ton soutien en toutes circonstances, pour tes conseils précieux aussi bien professionnels que lors de certains choix de vie que j'ai dû faire. Travailler à tes côtés est un réel plaisir.

Je remercie également **Monsieur le Dr Jean-Bernard RUIDAVETS**. Votre soutien dans l'élaboration de ce travail ainsi que vos conseils m'ont été précieux. Merci pour votre bonne humeur quotidienne.

Je remercie les membres du **Service d'Epidémiologie et du Département d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Santé Publique** que j'ai eu la chance de croiser tout au long de mon parcours professionnel et qui ont su aiguïser mon goût pour la Santé Publique et la recherche.

Merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, en particulier, **Solange, Marion et tous les membres du registre MONICA**.

Je dédie cette thèse à **ma famille** et à **Silvère**
pour leur amour et leur soutien de tous les instants.

Table des matières

Introduction	3
Objectifs de la thèse	15
Matériel et Méthodes.....	16
1. Le type d'enquête	16
2. Le projet OMS multinational MONICA (MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease).....	17
3. La 3 ^{ème} enquête de population MONICA (1995-1996).....	18
4. La collecte des données	19
4.1. Le questionnaire	19
4.2. L'examen clinique	21
4.3. Les examens complémentaires	22
5. La recherche du statut vital	25
6. L'analyse statistique	26
6.1. L'analyse descriptive	26
6.2. L'analyse de survie	26
6.3. L'établissement d'une formule de prédiction du risque de décès à 10 ans.....	31
6.4. L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire.....	34
6.5. L'analyse du risque de mortalité par cancer selon la prise d'hypolipémiants et le taux des lipoprotéines.....	38
6.6. L'analyse du risque de mortalité selon le type de traitement hypoglycémiant (antidiabétiques oraux et insuline)	40
Résultats et Discussion.....	41
Chapitre 1 : L'établissement d'une formule de prédiction du risque de décès à 10 ans	42
Résultats	44
La description de la population d'étude	44
L'analyse de survie.....	49
Le score de prédiction du risque de décès.....	60
Les performances du modèle.....	63
Discussion	66
Chapitre 2 : L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire.....	76
Résultats	78
La description de la population d'étude	78
L'analyse de survie.....	83
L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans.....	84
Discussion	92

Chapitre 3 : L'analyse du risque de mortalité par cancer selon la prise d'hypolipémiants et le taux des lipoprotéines.....	100
Résultats	103
La description de la population d'étude	103
L'analyse de survie.....	109
L'analyse utilisant la méthode du score de propension.....	112
Discussion	114
Chapitre 4 : L'analyse du risque de mortalité toutes causes selon le type de traitement hypoglycémiant (antidiabétiques oraux et insuline).....	123
Résultats	125
La description de la population d'étude	125
L'analyse de survie.....	131
Discussion	134
Discussion générale.....	140
Bibliographie.....	146
Annexe 1 : Cahier d'observation.....	156
Annexe 2 : Estimation de la probabilité de décès à 10 ans	174
Annexe 3 : Communications	178
Annexe 4 : Publications.....	191

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». D'autre part, l'OMS distingue 3 types de prévention, qu'elle qualifie de primaire, secondaire ou tertiaire et qui correspondent en fait à des états successifs de la maladie. La prévention primaire vise à empêcher l'apparition d'une pathologie (diminuer l'incidence) en agissant sur les facteurs de risque modifiables. La prévention secondaire vise à diminuer la prévalence (nombre de cas dans une population à un moment donné) en dépistant la maladie au plus tôt afin de réduire la période durant laquelle un individu n'a pas connaissance de sa maladie et lui proposer un traitement précoce qui lui apportera de meilleures chances d'efficacité. La prévention cardiovasculaire secondaire visera à prévenir la récurrence d'un événement cardiovasculaire. Enfin la prévention tertiaire a pour objectif de diminuer les complications dues à la pathologie et favoriser la réinsertion sociale des malades.

Les pathologies cardiovasculaires sont particulièrement adaptées à la mise en place de mesures de prévention car il s'agit de pathologies à la fois graves et fréquentes, sources de dépenses importantes de santé, pour lesquelles les facteurs de risque modifiables sont

parfaitement identifiés (hypertension artérielle, élévation du c-LDL, baisse du c-HDL (\pm hypertriglycéridémie), diabète, tabagisme, obésité, sédentarité). D'autre part, il existe des méthodes simples, non invasives, fiables, reproductibles et peu coûteuses de dépistage de ces facteurs de risque modifiables ainsi que des moyens de prise en charge qui ont fait la preuve de leur coût-efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (AFSSaPS, 2006; HAS, 2005 et 2010).

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire repose aujourd'hui sur une évaluation du risque cardiovasculaire global prenant en compte la coexistence de plusieurs facteurs de risque chez un même individu. Afin d'évaluer ce risque cardiovasculaire global, les formules de prédiction du risque, définissant la probabilité pour un individu donné, compte tenu de ses caractéristiques au moment de l'évaluation, de développer une pathologie donnée sur une période donnée, ont vu le jour, notamment, avec le projet Framingham (Kannel et al., 1961). Il s'agit de formules de prédiction du risque d'évènements cardiovasculaires établies à partir de cohortes américaines suivies depuis 1948 pour la première cohorte et depuis 1970 pour la seconde. Conscient que ces formules n'étaient qu'imparfaitement adaptées aux populations européennes, à plus bas risque cardiovasculaire, le projet SCORE a été initié (Conroy et al., 2003). Ce projet compile plusieurs cohortes

européennes et établit des formules de prédiction du risque de décès cardiovasculaire pour les zones européennes à haut et à bas risque cardiovasculaire. Cependant, plusieurs problèmes subsistent. En effet, le projet SCORE repose, en ce qui concerne l'échantillon français, sur une cohorte d'hommes employés à la préfecture de Paris (ce qui constitue un échantillon bien particulier de la population française). De plus, certains facteurs de risque majeurs, comme le diabète, n'ont pas été pris en compte.

Ces formules de prédiction constituent un outil de dépistage du risque cardiovasculaire global d'un individu, guidant les praticiens vers une prise en charge plus ou moins exigeante des facteurs de risque. Prenons à titre d'exemple, un sujet présentant une hypercholestérolémie. En évaluant un risque cardiovasculaire global élevé chez ce sujet, le clinicien bénéficiera d'arguments légitimant la mise en place d'un traitement médicamenteux de façon à réduire ce risque cardiovasculaire global. Dans le cas d'un risque global plus faible, une prise en charge hygiéno-diététique apparaîtra suffisante pour assurer un faible risque, à faible coût et sans risque d'effets indésirables médicamenteux.

C'est pourquoi, l'utilisation de ces formules de risque est uniformément recommandée dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire, comme une aide à la décision thérapeutique. En effet, l'American Heart Association (Grundy et al., 2004 ; Adult Treatment

Panel III, 2001) recommande l'utilisation de la formule de Framingham (Wilson et al., 1998), la Société Européenne de Cardiologie (Graham et al., 2007) recommande l'utilisation de la formule du projet SCORE (Conroy et al., 2003) et l'HAS (Haute Autorité en Santé) et l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) proposent également l'utilisation de formules de risque dans le cadre de la prise en charge de l'hypercholestérolémie, du diabète et de l'hypertension artérielle (AFSSAPS, 2006; HAS, 2005 et 2010).

Cependant, en France, il n'existe pas de consensus sur la formule de risque à utiliser. En effet, la littérature montre que la formule de Framingham surestime le risque cardiovasculaire en population française (Empana et al., 2003 ; Vergnaud et al., 2008). Comme souligné plus haut, la formule de risque du projet SCORE est basée sur une population française spécifique (hommes employés à la préfecture de Paris), issue d'une étude ancienne (Etude Prospective Parisienne : 1967-1977) et n'étudie pas l'impact du diabète, facteur de risque cardiovasculaire majeur. Ainsi, une formule de risque actualisée, adaptée à la population générale française fait cruellement défaut. Afin de répondre à cette demande nous aurions pu, comme certains auteurs (Chen et al., 2009 ; Empana et al., 2003 et 2011; Marrugat et al., 2003), recalibrer les formules existantes au niveau de risque de la population française actuelle (à partir de la

prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'incidence des pathologies cardiovasculaires actuellement observées en France). Cependant, étant donné qu'à notre connaissance, il n'existe pas de formule de prédiction du risque de mortalité toutes causes (alors que ce risque représente le critère d'évaluation ultime de l'impact d'une prise en charge préventive), nous avons pensé qu'une formule de risque de mortalité toutes causes pourrait être un outil de prévention, complémentaire à la prise en charge du risque cardiovasculaire.

C'est pourquoi notre premier temps de travail a reposé sur l'analyse des déterminants de la mortalité toutes causes à 10 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé, âgés de 35 à 64 ans et issus de trois régions françaises, afin d'établir une formule de prédiction actualisée du risque cardiovasculaire mieux adaptée à la population générale française.

D'autre part, à côté des facteurs de risque cardiovasculaire classiques (âge, sexe, tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle et diabète) pris en compte dans les formules de prédiction actuellement recommandées (essentiellement la formule de Framingham aux USA et la formule SCORE en Europe), de « nouveaux » marqueurs de risque émergent et pourraient constituer une autre piste d'amélioration des formules de risque existantes

constituées à partir d'échantillons conséquents. En particulier, les recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaire en pratique clinique (Graham et al., 2007) expliquent que l'initiation d'un traitement pharmacologique chez un sujet présentant une hypertension artérielle doit reposer sur une évaluation du risque cardiovasculaire global basé sur l'existence d'une pathologie cardiovasculaire, la coexistence de facteurs de risque cardiovasculaire et la présence d'une atteinte cardiovasculaire infra-clinique, constituant un stade intermédiaire dans le continuum du risque cardiovasculaire. Ce référentiel européen recommande d'évaluer l'atteinte cardiovasculaire infra-clinique par la recherche de plaques carotidiennes, la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne (distance entre l'interface media-adventice et l'interface lumière artérielle-intima, sachant que la paroi artérielle est constituée de 3 tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau, appelées intima, média et adventice) et de la vitesse de l'onde pouls carotido-fémorale (vitesse de propagation de l'onde de pouls entre un capteur carotidien et un capteur fémoral).

En effet, de nombreuses études ont montré que ces marqueurs vasculaires étaient des déterminants significativement et indépendamment associés au risque cardiovasculaire.

L'épaisseur intima-média carotidienne (et la présence de plaque carotidienne) est bien connue pour prédire le risque de maladies cardiovasculaires aussi bien chez les patients en prévention

cardiovasculaire secondaire que chez les sujets asymptomatiques (Ali et al., 2006 ; Bots et al., 1997 ; Cao et al., 2007 ; Chambless et al., 2000 ; Feinstein et al., 2002 ; Iglesias et al., 2001 ; Lorenz et al., 2006 ; Lorenz et al., 2007 ; Novo et al., 2010 ; O’Leary et al., 1999 ; Price et al., 2007 ; Simon et al., 2010). La vitesse de l’onde pouls est un facteur prédictif indépendant du risque de maladie cardiovasculaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire et en population générale (Boutouyrie et al., 2002 ; Khoshdel et al., 2007 ; Laurent et al., 2003 ; Mitchell et al., 2010 ; Muiesan et al., 2010 ; Sutton-Tyrrell et al., 2005 ; Vlachopoulos et al., 2010 ; Willum-Hansen et al., 2006). Enfin la pression pulsée, mesure indirecte simple de la rigidité artérielle (égale à la différence entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique), prédit le risque cardiovasculaire chez le sujet hypertendu, le sujet âgé et le sujet apparemment en bonne santé (Benetos et al., 1998 ; Blacher et al., 2000 ; Chae et al., 1999 ; Franklin et al., 2001 ; Madhavan et al., 1994 ; Nawrot et al., 2004 ; Staessen et al., 2000 ; Verdecchia et al., 2001). Cependant il n’existe que peu d’études ayant étudié le rôle de ces marqueurs vasculaires dans l’amélioration de la prédiction et de la stratification du risque cardiovasculaire chez les sujets apparemment en bonne santé (Mattace et al., 2006 ; Nambi et al., 2010 ; Sehestedt et al., 2010).

L'objectif initial des formules de prédiction était d'identifier, parmi les sujets apparemment en bonne santé, les sujets à haut risque cardiovasculaire devant bénéficier d'une prise en charge intensive du risque cardiovasculaire. Ces sujets, notamment identifiés par un score de Framingham supérieur à 20%, présentent un net bénéfice à une prise en charge intensive. A contrario, il est clair que les sujets à faible risque cardiovasculaire (score de Framingham inférieur à 10%) ne tirent que peu de bénéfices d'une prise en charge intensive et doivent préférentiellement bénéficier d'une prise en charge non médicamenteuse. Cependant, il est plus difficile de se contenter d'une prise en charge non intensive chez les sujets à risque intermédiaire (score de Framingham entre 10 et 20%), en particulier chez les sujets ayant un facteur de risque isolé mais marqué. C'est pourquoi, chez ces sujets apparemment en bonne santé ayant un risque cardiovasculaire intermédiaire, il est recommandé (Greenland et al., 2010) de compléter la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire classiques par la mesure de marqueurs vasculaires, afin d'identifier au mieux les sujets relevant ou non d'une prise en charge intensive.

C'est pourquoi le deuxième axe de notre travail a porté sur l'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé âgés de 35 à 64 ans afin

d'évaluer l'apport des marqueurs vasculaires, par rapport à une formule de prédiction de risque basée sur les facteurs de risque traditionnels, dans l'amélioration de l'identification des sujets qui développeront une pathologie cardiovasculaire dans les années à venir.

L'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire est destinée à poser l'indication d'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardiovasculaire chez des sujets apparemment en bonne santé. Cette prise en charge intensive passe souvent par l'initiation d'un traitement médicamenteux. Celui-ci a fait la preuve expérimentale de son efficacité sur la réduction du risque cardiovasculaire en prévention primaire (AFSSAPS, 2006; HAS, 2005 et 2010), cependant l'évaluation de la sécurité, en particulier de la sécurité à très long terme de ces traitements généralement introduits au long court reste beaucoup moins largement étudiée.

En particulier, alors que les effets cardio-protecteurs des hypolipémiants ont été largement étudiés à travers une littérature abondante, beaucoup moins de données sont disponibles sur les effets non-cardiovasculaires des hypolipémiants (Browning et al., 2007; Brugts et al., 2009; Dale et al., 2006 ; Saha et al., 2007). Ces informations sont toutefois nécessaires pour

apprécier pleinement le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des hypolipémiants, en particulier en population générale.

Parmi les causes de décès non-cardiovasculaires, le cancer est la principale cause de décès dans de nombreux pays (WHO. The global burden of disease: 2004 update, accès 03 Février 2012). Compte-tenu d'une prescription importante d'hypolipémiants chez les patients cardiovasculaires, mais aussi chez les sujets en prévention primaire du risque cardiovasculaire, l'impact des hypolipémiants sur le risque de cancer doit être évalué précisément. Par ailleurs, la relation entre le taux sanguin des lipoprotéines et la mortalité par cancer reste encore à clarifier, en particulier les différences potentielles entre les sous-fractions du cholestérol et l'impact de la prise d'hypolipémiants sur la mortalité par cancer (Eichholzer et al., 2000; Jacobs et al., 1992 ; Law et al., 1991).

Les études épidémiologiques d'observation sont précieuses en ce qui concerne l'évaluation de la sécurité des traitements médicamenteux, car elles permettent un suivi à long terme de populations non sélectionnées. En effet, les données récemment publiées de l'étude de cohorte prospective PRIME montraient des taux inférieurs de mortalité toutes causes confondues chez les hommes dyslipidémiques d'âge moyen traités par fibrates ou statines par rapport à ceux non traités (Gardette et al., 2009).

Nous avons donc voulu explorer plus précisément ces résultats rassurant portant sur le risque de décès toutes causes par une analyse plus fine de la mortalité spécifique et en particulier une analyse du risque de décès par cancer, première cause de mortalité dans notre tranche d'âge d'étude.

Ainsi notre troisième temps de travail a visé à évaluer le risque de mortalité par cancer à 10 ans chez les hommes et les femmes âgés de 35 à 64 ans issus de la population générale de trois centres français, selon l'exposition aux hypolipémiants, mais aussi selon les taux sanguins des lipoprotéines.

Dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire en population générale, à côté de la prise en charge du patient dyslipidémique et hypertendu, la prise en charge du patient diabétique et l'obtention de l'équilibre glycémique représente une priorité. Le référentiel sur la prise en charge des patients diabétiques de type II recommande l'utilisation de traitements hypoglycémiantes lorsque les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas à l'obtention de l'équilibre glycémique (Nathan et al., 2009). L'escalade thérapeutique est bien codifiée : il s'agira de privilégier en première intention l'introduction d'un traitement par metformine (en association avec les règles hygiéno-diététiques). En cas de non obtention de

l'équilibre glycémique il s'agira d'associer une deuxième molécule : une insuline basale si le taux d'HbA1c est supérieur à 8,5% ou si le sujet présente des signes en lien avec une hyperglycémie et un sulfamide sinon. L'insulinothérapie intensive doit constituer le troisième pallier thérapeutique en cas d'échec des deux autres et ceci en association à la metformine et aux règles hygiéno-diététiques. Cependant, récemment, l'essai randomisé contrôlé ACCORD a été prématurément arrêté du fait d'un risque précoce (à 3,5 ans) accru de décès toutes causes (et cardiovasculaires) chez les diabétiques bénéficiant d'une prise en charge intensive d'obtention de l'équilibre glycémique par rapport aux sujets appartenant au groupe de traitement classique (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008). D'autre part, il n'existe que peu d'études observationnelles ayant évalué, dans des conditions non expérimentales, la sécurité des traitements hypoglycémiant sur le long terme et a fortiori en population générale.

Enfin, le critère d'évaluation le plus complet de l'impact d'une prise en charge préventive étant l'espérance de vie, l'objectif de ce quatrième travail a été d'analyser le risque de mortalité toutes causes à 14 ans selon le type de traitement hypoglycémiant (antidiabétiques oraux et insuline) en population générale française âgée de 35 à 64 ans.

Objectifs de la thèse

Ainsi nos objectifs ont été de 4 ordres :

- analyser les déterminants de la mortalité toutes causes et établir une formule de prédiction du risque de mortalité toutes causes à 10 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé âgés de 35 à 64 ans;
- analyser le rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé âgés de 35 à 64 ans ;
- analyser le risque de mortalité par cancer à 10 ans selon la prise d'hypolipémiants et le taux des lipoprotéines en population générale française âgée de 35 à 64 ans ;
- analyser le risque de mortalité toutes causes à 14 ans selon le type de traitement hypoglycémiant (antidiabétiques oraux et insuline) en population générale française âgée de 35 à 64 ans.

Matériel et Méthodes

1. Le type d'enquête

Notre travail est basé sur la 3^{ème} enquête transversale (1995-1996) MONICA, multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse), de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en population générale française âgée de 35 à 64 ans. Le statut vital des sujets de l'échantillon a été obtenu par l'intermédiaire du RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques) avec un recul de 10 et 14 ans (selon l'analyse réalisée). Le RNIPP, tenu par l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques), retrace l'état civil de tout français (nom et prénoms, lieu et date de naissance, sexe, date et lieu de décès). On peut donc rapprocher ce schéma d'étude d'une enquête observationnelle, de cohorte longitudinale pour laquelle le seul suivi aura été le statut vital.

2. Le projet OMS multinational MONICA (MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease)

Le projet OMS multinational MONICA a vu le jour suite aux questions soulevées, en 1978, par la conférence de Bethesda sur la baisse de la mortalité par pathologie coronarienne (Kuulasmaa et al, 2000 ; Tunstall-Pedoe et al, 1994, 1999, 2000). Il s'agissait de valider le constat d'une baisse de la mortalité par pathologie coronarienne et d'identifier les causes de cette baisse. S'agissait-il d'une baisse secondaire à une meilleure survie des patients atteints de pathologies coronariennes (baisse de la létalité) ou d'une diminution de l'incidence des maladies coronariennes. Il s'agissait également de mettre en place un mode de recueil standardisé des événements coronariens, permettant la comparaison de taux d'incidence entre populations variées, de façon à identifier des disparités géographiques de survenue de l'infarctus du myocarde et proposer des hypothèses étiologiques.

Pour cela, entre 1979 et 1982, 37 centres, à travers le monde, ont été sélectionnés (Australie, Belgique, Canada, Chine, République Tchèque, Danemark, Finlande, France (Lille, Strasbourg, Toulouse), Allemagne, Islande, Italie, Lituanie, Nouvelle-Zélande, Pologne, Russie, Espagne, Suisse, Suède, Royaume-Uni, USA, Yougoslavie). Leur rôle était basé sur une activité de registre des infarctus du myocarde et des décès coronariens. De plus, des

enquêtes en population générale ont été organisées en début, milieu et fin de projet (1985-1995) afin de suivre l'évolution de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire et de mettre en parallèle cette évolution à celle de l'incidence des infarctus du myocarde. Le présent travail porte sur la Troisième enquête de population française sur la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire.

3. La 3^{ème} enquête de population MONICA (1995-1996)

Conjointement, cette enquête a été réalisée dans les 3 centres MONICA français (Lille, Strasbourg, Toulouse), en population générale française âgée de 35 à 64 ans (Ferrières et al., 1995 ; Marques-Vidal et al., 2004). Un tirage au sort à 2 degrés (tirage au sort des communes puis des individus), stratifié sur la taille de la commune (rurale versus urbaine), la tranche d'âge (tranches d'âge de 10 ans : 35-44 ans, 45-54 ans et 55-64 ans) et le sexe a été effectué, à partir des listes électorales (des communes de Haute-Garonne, du Bas-Rhin et de la communauté urbaine de Lille) afin de sélectionner 200 sujets par tranche d'âge et par sexe soit 1200 sujets par centre et 3600 sujets au total. Les participants étaient volontaires et n'ont pas reçu de compensation. Le taux de réponse des sujets contactés a été de 66% (Marques-Vidal et al., 2004) et 3403 sujets ont finalement été recrutés (1149 à Lille, 1079 à Strasbourg et 1175 à Toulouse). Le protocole d'étude a été approuvé par le CCPPRB (Comité

Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Lille et a obtenu l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Un consentement éclairé a été fourni par chaque participant.

4. La collecte des données

4.1. Le questionnaire

Chaque participant s'est vu administrer un questionnaire exhaustif (**Annexe 1**) par une infirmière diplômée d'état ayant reçu une formation adaptée. Ce questionnaire comportait des informations sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, les conditions de vie et le statut marital, le niveau d'éducation (diplôme le plus élevé obtenu et nombre d'années d'étude depuis l'âge de 6 ans (soit depuis le cours préparatoire)), la profession actuelle et celle la plus longtemps exercée, le niveau d'imposition (non imposable, impôt sur le revenu inférieur à 5000 Francs (762 Euros), compris entre 5000 et 15000 Francs (2287 Euros) ou supérieur à 15000 Francs) et une évaluation de la santé perçue (bonne santé perçue et santé perçue par rapport aux personnes de même âge). Les informations environnementales recueillies consistaient en une évaluation de la consommation tabagique actuelle et ancienne (type et quantité), de la consommation d'alcool actuelle (type et quantité sur une semaine type,

convertie en grammes d'alcool/j), du niveau d'activité physique de loisir (aucune activité physique régulière, activité physique modérée (telle que la marche ou le vélo ne n'entraînant pas d'essoufflement ni de transpiration) presque toutes les semaines, activité physique intense (entraînant essoufflement ou transpiration) pendant au moins 20mn 1 à 2 x/semaine, activité physique intense (entraînant essoufflement ou transpiration) pendant au moins 20mn 3 x/semaine ou plus) et au travail (travail sédentaire, activité physique légère (marche, petite manutention (<10kg)), activité physique moyenne (profession manuelle sans gros effort, manutention d'objets assez lourds (10-24kg)), travaux de force (quelques professions manuelles, manutention lourde (>25kg)) ou ne travaille pas actuellement) ainsi que des antécédents familiaux de facteurs de risque et de maladies cardiovasculaires.

Les facteurs de risque cardiovasculaire de chaque participant étaient recueillis selon les critères d'interrogatoire suivants : présence d'une hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie ou d'un diabète connus du sujet ainsi que leurs traitements éventuels (régime et traitements médicamenteux (codés à l'aide du GNP, Guide National de Prescription des médicaments, 1995). Le questionnaire contenait aussi les autres antécédents médicaux (codés à partir de la CIM-9 (classification internationale des maladies)) et les traitements médicamenteux suivis au long cours (codés également à l'aide du GNP 1995). Les

participants étaient invités à apporter leurs prescriptions médicamenteuses lors de la visite d'inclusion. Tous les médicaments pris au cours des deux semaines précédant la visite ont été enregistrés (DCI: Dénomination Commune Internationale et le dosage).

4.2. L'examen clinique

Après avoir complété le questionnaire, chaque participant était examiné, de manière standardisée, par l'équipe médicale afin de recueillir les paramètres anthropométriques (poids, taille et calcul de l'indice de masse corporelle ($IMC \text{ en kg/m}^2 = \text{poids(en kg)} / \text{taille(en m)}^2$), tour de taille et tour de hanches), les chiffres de pression sanguine artérielle (moyenne de deux mesures réalisées à quelques minutes d'intervalle au moyen d'un sphygmomanomètre standard, après une période de repos en position assise d'au moins 5 minutes, à l'aide d'un brassard adapté à la taille du bras et arrondies aux 2 mmHg les plus proches) et la fréquence cardiaque.

4.3. Les examens complémentaires

Les mesures biologiques

L'examen clinique était complété par un prélèvement sanguin sur tube EDTA (Ethylène Diamine Tetra-acétique Acid), après un jeûne d'au moins 10 heures, centrifugé dans les 4 heures, pour dosage de divers paramètres biologiques tels que la NFS (Numération Formule sanguine), la glycémie à jeûn (dosage par méthode enzymatique : hexokinase-glucose-6-phosphate-deshydrogenase), l'insulinémie totale à jeûn (par méthode radio-immunologique (BiInsuline, Eria Pasteur, France)) avec calcul du HOMA d'insulino-résistance (homeostasis model assessment insulin resistance index ((insulinémie à jeûn (mU/l) x glycémie à jeûn (mmol/l))/22,5 (Matthews et al., 1985)), les taux plasmatiques de lipides (cholestérol total et triglycérides mesurés par méthode enzymatique (Boeringher, Manheim, Allemagne), cholestérol-HDL (High Density Lipoprotein) mesuré après précipitation d'apolipoprotéines B sur chlorure de phosphatungstate de magnésium et calcul du cholestérol-VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et du cholestérol-LDL (Low Density Lipoprotein) lorsque triglycérides < 4,5 mmol/l par la méthode de Friedewald (Friedewald et al., 1972), quantification des taux d'apoA1 et d'apoB par Immunoturbidimétrie). Le taux de GGT (Gamma Glutamyl Transpeptidase) a été mesuré par méthode enzymatique sur automate

(Dade-Behring, Paris, France). Le volume globulaire moyen (VGM) a été calculé (en μm^3) en divisant l'hématocrite par le nombre de globules rouges (nombre de globules rouges par μm^3).

Les examens complémentaires

Les sujets inclus dans le centre de Toulouse bénéficiaient également d'un examen échodoppler (ultrasonographie de haute résolution en mode B par le système ATL UM9 (Advanced Technology Laboratories Ultramark 9 High definition imaging)) des axes artériels carotidiens et fémoraux. La présence de plaques artérielles a été recherchée sur les carotides primitives, internes (dont le bulbe carotidien), externes et fémorales (dont la bifurcation fémorale) droites et gauches. Une plaque était définie comme une zone d'hyperéchogénicité relative par rapport aux segments artériels adjacents ou comme une zone de protrusion dans la lumière artérielle (composée de dépôts calcifiés ou d'un mélange de matériel calcifié et non calcifié) (Van Popele, 2001). Une paroi artérielle est constituée de 3 tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau, appelées intima, média et adventice. La mesure de l'épaisseur intima-média, définie comme la distance entre l'interface media-adventice et l'interface lumière artérielle-intima, a été faite sur les portions proximales et moyennes des carotides primitives droite et gauche (sur des zones ne présentant pas de plaque). Trois mesures distantes de 10-15 mm ont été faites pour chacune des portions proximales et moyennes

droites et gauches (la mesure la plus proximale étant réalisée à 15-20mm de la bifurcation carotidienne), soit un total de 12 mesures. Les résultats des 12 mesures ont été combinés afin d'obtenir une épaisseur intima-média carotidienne moyenne (somme des 12 mesures/12 (Touboul et al, 1992)). La mesure de la vitesse de l'onde de pouls (vitesse de propagation de l'onde de pouls entre un capteur carotidien et un capteur fémoral) a été réalisée à l'aide d'un dispositif semi-automatique (Complior (Garges les Gonesse, France)) validé (Asmar et al, 1995).

5. La recherche du statut vital

La recherche du statut vital (et de la date de décès s'il y avait lieu) pour chaque participant à l'enquête observationnelle transversale de 1995-1996 a reposé sur la consultation du RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques) pour les années 1995 à 2009.

Les causes de décès ont été obtenues via le CépiDc (*Centre d'Epidémiologie des Causes médicales de Décès*). Les autorisations d'utilisation des données du RNIPP et du CépiDC ont été obtenues via le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), en accord avec la Loi Française. Pour chaque décès, toutes les causes (principale et associées) mentionnées sur le certificat de décès ont été évaluées par un comité composé de quatre médecins afin d'identifier la cause la plus probable de décès.

6. L'analyse statistique

6.1. L'analyse descriptive

L'analyse statistique a été conduite à l'aide du logiciel Stata version 9.2 (STATA Corporation, College station, TX, USA).

Pour chaque analyse réalisée, nous avons effectué une description univariée de la population d'étude. Une analyse bivariée (comparaison des caractéristiques des sujets décédés versus non décédés) a suivi. Les tests de comparaison de pourcentages (test du chi 2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) ont été utilisés pour les variables qualitatives et les tests de comparaison de moyennes ou de distributions (test de Student (si normalité des distributions et respect de l'hypothèse d'homoscédasticité) ou test non paramétrique (test de Mann-Whitney)) ont été utilisés pour les variables quantitatives.

6.2. L'analyse de survie

Notre analyse de survie, a consisté tout d'abord en une analyse de survie univariée par méthode de Kaplan-Meier et comparaison des courbes de survie par le test du log-rank.

La fonction de survie cumulée (probabilité d'être en vie au moins jusqu'en t) par méthode de

Kaplan-Meier s'écrit :

$$S_{KM}(t) = \prod_{ti \leq t} \left(1 - \frac{mi}{ni}\right) = \prod_{ti \leq t} \left(\frac{ni - mi}{ni}\right)$$

Avec mi : nombre de décès observés en ti .

Et ni : nombre de sujets en vie juste avant ti soit le nombre de sujets exposés au risque de
décéder en ti .

Et la statistique de test du log-rank, comparant la survie du groupe A à celle du groupe B

s'écrit :

$$\log rank = \frac{(O_B - E_B)^2}{\text{var}(O_B - E_B)} = \frac{(O_A - E_A)^2}{\text{var}(O_A - E_A)}, \text{ et suit asymptotiquement sous } H_0 \text{ une loi de } \chi^2 \text{ à}$$

1ddl.

Avec O_B : nombre de décès observés dans le groupe B,

O_A : nombre de décès observés dans le groupe A,

Et E_B : nombre de décès attendus dans le groupe B,

E_A : nombre de décès attendus dans le groupe A,

Pour l'analyse de survie multivariée, nous avons tout d'abord étudié la forme de la fonction de risque instantané en fonction du temps, afin de sélectionner le modèle le plus adapté aux données. La forme de la fonction de risque instantané en fonction du temps n'étant pas en adéquation avec un modèle paramétrique (notamment modèle exponentiel ou de Weibull), nous avons donc choisi d'appliquer un modèle de Cox.

Le modèle de Cox s'écrit :

$$h(t; z) = h_0(t).e^{\beta.z}$$

Avec $h(t; z)$: risque instantané de décès des sujets ayant les caractéristiques z , et $h_0(t)$: risque instantané de décès des sujets pour lesquels toutes les variables x_1 à x_n sont égales à 0.

Et $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_n]$, coefficients des variables x_1 à x_n et $z = [z_1, \dots, z_n]$, valeurs des variables x_1 à x_n .

Ainsi le risque relatif (le rapport des risques instantanés) des individus ayant les caractéristiques z_A par rapport à ceux ayant les caractéristiques z_B , s'écrit :

$$\frac{h_0(t).e^{\beta.z_A}}{h_0(t).e^{\beta.z_B}} = \frac{e^{\beta.z_A}}{e^{\beta.z_B}} = e^{\beta(z_A - z_B)}$$

Nous avons sélectionné les variables significativement associées à la survie au risque $\alpha=0,20$ par une analyse de survie univariée et vérifié l'hypothèse de log-linéarité (vérification de l'évolution linéaire des risques relatifs sur les différentes classes d'une variable). Lorsque l'hypothèse de log-linéarité n'était pas vérifiée, les variables quantitatives étaient transformées en variables qualitatives. Nous avons vérifié l'hypothèse des risques proportionnels pour chacune des variables incluses dans le modèle, par méthode graphique ($-\ln(-\ln(S(t)))$ en fonction du $\ln(\text{temps(en années)})$). Nous avons vérifié l'absence de colinéarité des variables éligibles pour le modèle multivarié. Par la méthode « pas à pas descendante » nous avons obtenu nos modèles de survie finaux. Les interactions entre les variables indépendantes du modèle de survie final et le risque de mortalité ont été étudiées. Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance.

Pour l'étude de la mortalité spécifique, l'hypothèse selon laquelle les différentes causes de décès peuvent représenter des risques compétitifs a été prise en compte. Pour cela nous avons utilisé une extension du modèle de Cox en situation de risques compétitifs appelée « proportional subdistribution hazard model » (Fine et al, 1995). Le principe de cette méthode réside dans la comparaison des « fonctions de mortalité », c'est-à-dire des incidences

cumulées de décès (cumulative incidence function (CIF) ie $P(T \leq t \text{ et cause de décès spécifique 1})$ au lieu des fonctions de survie ($P(T > t \text{ et cause de décès spécifique 1})$).

Contrairement aux analyses de survie classiques qui considèrent un sujet décédé d'une cause compétitive comme censuré à la date de décès et définitivement non à risque de développer une autre cause de décès, il s'agira de considérer un sujet décédé d'une autre cause que celle étudiée comme un sujet censuré à la date de décès mais toujours à risque de développer « une autre cause de décès ».

L'incidence cumulée de l'évènement 1 étudié (CIF_1) s'écrit :

$$CIF_1(t) = 1 - \exp\{-\bar{H}_1(t)\}$$

where $\bar{H}_1(t) = \int_0^t \bar{h}_1(t)dt$ is the *cumulative subhazard*.

Avec :

$$\bar{h}_1(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t < T \leq t + \delta \text{ and event type 1}) \mid T > t \text{ or } (T \leq t \text{ and not event type 1})}{\delta} \right\}$$

Ainsi le « proportional subdistribution hazard model » s'écrira :

$$\bar{h}_1(t|\mathbf{x}) = \bar{h}_{1,0}(t) \exp(\mathbf{x}\beta)$$

6.3. L'établissement d'une formule de prédiction du risque de décès

à 10 ans

L'estimation de la probabilité de décès à 10 ans

A partir des coefficients β issus du modèle de Cox final, nous avons établi une équation définissant la probabilité de décès à 10 ans des sujets en fonction de leurs caractéristiques à l'inclusion selon la méthode proposée par Wilson et al. lors de l'établissement de la formule de Framingham (Wilson et al., 1998) (**Annexe 2**).

Parallèlement, un score de risque de décès à 10 ans (correspondant à la moyenne des probabilités de décès à 10 ans des catégories de risque ayant un score donné) a été construit dans le but d'un usage plus facile en pratique clinique.

Les performances du modèle

La C-statistique a été calculée pour évaluer les qualités intrinsèques du modèle de prédiction.

Celle-ci correspond à l'aire sous la courbe ROC du modèle de prédiction qui représente graphiquement la sensibilité en fonction de (1-spécificité) pour chacune des catégories de risque. Elle mesure donc les qualités prédictives du modèle. Une aire sous la courbe ROC à 0.50 (sur la diagonale) reviendrait au même que de prédire la probabilité de décès à 10 ans au hasard. A contrario une aire sous la courbe ROC à 1 signifierait que chaque probabilité prédite correspond à la probabilité observée. La performance du modèle a été étudiée par validation interne : la C-statistique du modèle a été corrigée par méthode du « bootstrap » (Harrell et al., 1996). Il s'agit de générer aléatoirement par tirage au sort avec remise à partir de l'échantillon source, 500 échantillons comprenant 3208 sujets (échantillons de même taille que l'échantillon source). Pour chacun de ces 500 échantillons la C-statistique du modèle a été estimée et sa valeur a été soustraite à celle de la C-statistique du modèle de l'échantillon source. La moyenne de ces différences représente la correction (« the degree of overoptimism ») à appliquer à la C-statistique du modèle de l'échantillon source (Harrell et al., 1996).

La calibration du modèle de prédiction a été évaluée par un test de Hosmer-Lemeshow (Hosmer et al., 1989) à 8 degrés de liberté (pour une subdivision en déciles du risque prédit (10-2 degrés de liberté)). Celui-ci compare la probabilité prédite moyenne à la probabilité observée dans chaque décile du risque prédit et mesure donc l'adéquation du modèle aux données. Par ailleurs nous avons représenté graphiquement l'incidence observée (risque observé) des décès toutes causes à 10 ans (estimée par méthode de Kaplan-Meier) et la probabilité moyenne de décès à 10 ans prédite par le modèle de prédiction (risque prédit) pour chaque décile du risque prédit.

6.4. L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire

Le rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans a été estimé selon différentes méthodes.

Il s'agit tout d'abord d'évaluer la place des marqueurs vasculaires dans le modèle de prédiction (modèle de survie multivarié tenant compte de l'existence de risques compétitifs (les autres causes de décès non cardiovasculaires) selon la méthode développée par l'équipe de Fine (Fine et al, 1995)) incluant les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (représentés par le score de Framingham). Pour cela une comparaison de modèles emboîtés incluant ou non le marqueur vasculaire étudié a été faite à l'aide du test du rapport de vraisemblance.

La calibration de chaque modèle de prédiction (incluant ou non les marqueurs vasculaires) a été évaluée par un test de Hosmer-Lemeshow (Hosmer et al., 1989).

Ensuite les modèles incluant ou non le marqueur vasculaire étudié ont été comparés via leur C-statistique (Aires sous les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)).

Puis nous avons calculé l'Integrated Discrimination Improvement (IDI) (Pencina et al., 2008) :

$$\text{IDI} = (p_{\text{nouveau, décédés}} - p_{\text{ancien, décédés}}) - (p_{\text{nouveau, non décédés}} - p_{\text{ancien, non décédés}})$$

Avec :

$p_{\text{nouveau, décédés}}$: probabilité prédite moyenne par le nouveau modèle (incluant le marqueur vasculaire étudié) chez les sujets décédés d'une cause cardiovasculaire

$p_{\text{ancien, décédés}}$: probabilité prédite moyenne par l'ancien modèle (n'incluant pas le marqueur vasculaire étudié ie composé du score de Framingham seul) chez les sujets décédés d'une cause cardiovasculaire

$p_{\text{nouveau, non décédés}}$: probabilité prédite moyenne par le nouveau modèle (incluant le marqueur vasculaire étudié) chez les sujets non décédés d'une cause cardiovasculaire

$p_{\text{ancien, non décédés}}$: probabilité prédite moyenne par l'ancien modèle (n'incluant pas le marqueur vasculaire étudié ie composé du score de Framingham seul) chez les sujets non décédés d'une cause cardiovasculaire

Cet indicateur permet de mesurer conjointement l'amélioration de la sensibilité et la dégradation de la spécificité dans le nouveau modèle (incluant le marqueur vasculaire étudié) par rapport à l'ancien (n'incluant pas le marqueur vasculaire étudié ie composé du score de Framingham seul). Un IDI positif indique une amélioration de la sensibilité supérieure à la perte de spécificité.

La statistique du test pour l'hypothèse nulle $IDI=0$, suit une loi normale pour de larges

effectifs et s'écrit :

$$z = \frac{IDI}{\sqrt{(se\ décédés)^2 + (se\ non\ décédés)^2}}$$

Avec :

se décédés : erreur type (standard error) de la différence entre les paires de probabilités prédites par le nouveau et par l'ancien modèle chez les sujets décédés d'une cause cardiovasculaire

se non décédés : erreur type (standard error) de la différence entre les paires de probabilités prédites par le nouveau et par l'ancien modèle chez les sujets non décédés d'une cause cardiovasculaire

A partir de la statistique du test et de la table de la loi normale, nous avons obtenu la p -value correspondante permettant ou non de rejeter l'hypothèse nulle $IDI=0$.

Enfin les capacités respectives, à identifier les sujets qui vont et ceux qui ne vont pas développer un évènement cardiovasculaire fatal durant la période de suivi, du score de Framingham seul et du modèle incluant le marqueur vasculaire étudié ont été évaluées par le calcul du Net Reclassification Improvement (NRI) (Pencina et al., 2008 et 2011). Cet indicateur représente le pourcentage de sujets correctement reclassés par le modèle incluant le marqueur vasculaire par rapport au classement par le score de Framingham seul.

6.5. L'analyse du risque de mortalité par cancer selon la prise d'hypolipémiants et le taux des lipoprotéines

Après obtention du modèle de survie final tenant compte du fait que les causes de décès autres que le cancer peuvent être des risques compétitifs du décès par cancer (Fine et al, 1995), une deuxième analyse a été réalisée afin de mieux apprécier l'impact des hypolipémiants sur la mortalité par cancer. Nous avons utilisé la méthode du score de propension (propensity score) afin de prendre en compte l'existence de différences potentielles à l'inclusion entre les sujets traités et non traités. Un modèle de régression logistique multivarié a été généré afin d'estimer pour chaque patient un score de propension à recevoir un traitement hypolipémiant. Les performances du modèle final modélisant le score de propension à recevoir un traitement hypolipémiant ont été appréciées par la statistique du test de Hosmer-Lemeshow ainsi que par la C-statistique. Le score de propension a été utilisé comme covariable d'ajustement dans le modèle de survie multivarié final. Puis, 349 sujets sous traitement hypolipémiant ont été appariés avec 349 sujets non traités en fonction de la valeur de leur score de propension (respectivement 140, 202, 248 et 108 sujets ont été appariés avec une précision de 0,0001 ; 0,001 ; 0,01 et 0,1) et le risque relatif ajusté de cancer lié au traitement hypolipémiant a été estimé dans ce sous-échantillon apparié. Les scores de propension moyens étaient de 0,194

chez les sujets sous traitement hypolipémiant et de 0,193 chez les sujets non traités. Ce sous-échantillon apparié était composé de 95% (349/367) des sujets sous traitement hypolipémiant.

6.6. L'analyse du risque de mortalité selon le type de traitement

hypoglycémiant (antidiabétiques oraux et insuline)

L'analyse de la sécurité des traitements hypoglycémiants (antidiabétiques oraux et insuline) a reposé sur une analyse de survie multivariée ajustée à la fois sur la sévérité du diabète (existence de complications micro- et macrovasculaires et durée d'évolution du diabète) et sur les facteurs de risque de mortalité (lieu d'habitation, âge, genre, niveau d'éducation, consommation d'alcool et de tabac, pression artérielle, LDL- et HDL-cholestérol et existence d'une pathologie chronique (insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire chroniques, cirrhose, cancer)). Nous avons choisi d'analyser le risque de mortalité toutes causes afin d'étudier à la fois le risque lié aux complications du diabète (micro- et macro vasculaires) ainsi que les complications liées au traitement (hypoglycémie sévère et tous les autres effets indésirables potentiels).

Résultats

et

Discussion

**Chapitre 1 : L'établissement d'une formule de prédiction du
risque de décès à 10 ans**

Notre premier temps de travail a reposé sur l'élaboration d'une nouvelle formule de prédiction du risque cardiovasculaire global à partir du risque de décès toutes causes. En effet l'évaluation du risque cardiovasculaire global est unanimement recommandée pour guider le praticien vers une prise en charge plus ou moins agressive des facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant aucune formule récente adaptée au niveau de risque de la population française n'est disponible. D'autre part, nous avons étudié le risque de décès toutes causes, critère d'évaluation ultime de l'impact d'une prise en charge préventive, afin de proposer une formule de risque complémentaire de la prise en charge du risque cardiovasculaire. En effet, étant donné que l'évaluation du risque cardiovasculaire global a fait la preuve de son efficacité sur la réduction du niveau des facteurs de risque cardiovasculaire (cholestérol et pression artérielle) (Lowensteyn et al., 1998 ; Montgomery et al., 2000 ; Grover et al., 2007), il apparaît d'autant plus intéressant de réduire le risque cardiovasculaire si celui-ci s'accompagne d'une augmentation de l'espérance de vie. Ainsi nous présenterons ici les déterminants de la mortalité toutes causes à 10 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé, âgés de 35 à 64 ans. Nous présenterons également le score de risque élaboré à partir de ces déterminants ainsi que la validation interne du modèle de prédiction.

Résultats

La description de la population d'étude

Pour notre analyse des déterminants de la mortalité toutes causes à 10 ans, les sujets ayant des antécédents de pathologies chroniques ont été exclus de l'analyse : sujets ayant des antécédents de cardiopathies ischémiques cliniques ou infra cliniques (CIM-9 (Classification Internationale des Maladies, 9ème édition) : 410.0 à 414.9), de maladies vasculaires cérébrales cliniques ou infra cliniques liées à l'athérosclérose (CIM-9: 433.0 à 438.9, excepté 437.3 à 437.7), d'athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs (CIM-9: 440.0 à 440.9), d'insuffisance rénale chronique (CIM-9: 585.0 à 585.9), d'insuffisance respiratoire chronique (CIM-9: 496.0 à 496.9), d'insuffisance cardiaque chronique (CIM-9: 428.0 to 428.9), de maladies chroniques ou cirrhose du Foie (CIM -9: 571.0 à 571.9) et de cancers, à l'exception des tumeurs bénignes et carcinomes in situ (CIM -9: 140.0 à 209.9 et 235.0 à 239.9). En effet, notre objectif a été de construire un outil utilisable en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et pour des sujets apparemment en bonne santé. Ainsi, 195 participants ont été exclus de l'analyse du fait de ces critères.

Notre échantillon d'étude compte donc 3208 participants (1056 pour le centre de Lille, 1010 pour le centre de Strasbourg et 1142 pour le centre de Toulouse) âgés de 35 à 64 ans à l'inclusion. Le **tableau 1** décrit les principales caractéristiques de notre population d'étude en fonction du centre. L'âge moyen des participants est de 50 ans (± 8 ans), 50% des participants sont de sexe masculin, 34% ont un niveau d'étude supérieur ou égal au Baccalauréat (niveau Baccalauréat, BTS, IUT, DEUG, Classes Préparatoires, licence, maîtrise, doctorat, grandes écoles), ce qui témoigne d'un niveau d'éducation relativement élevé de notre population d'étude. La population d'étude compte 21% de fumeurs actuels et 45% de buveurs modérés (≤ 30 g d'alcool/j (≈ 3 verres) pour les hommes et ≤ 20 g d'alcool /j (≈ 2 verres) pour les femmes). D'autre part, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen des participants est de 26 kg/m² (± 4.6 kg/m²) et 71% des sujets enquêtés ont une activité physique de loisir faible (aucune activité physique régulière ou seulement une activité physique modérée presque toutes les semaines). Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 12% des participants sont considérés comme diabétiques (glycémie à jeun > 7 mmol/l (1,26g/l) ou sujets traités), 14% prennent un traitement anti-hypertenseur et 10% un traitement hypocholestérolémiant. Notons que pour l'ensemble de ces caractéristiques (à l'exclusion du sexe et l'âge dont la répartition par centre est fixée par le plan de recrutement), il existe un gradient Nord Sud et

plus précisément Nord Nord-Est Sud-Ouest avec une prédominance des facteurs de risque de mortalité dans le Nord.

Pendant la période de suivi, 156 décès sont survenus. Le **tableau 2** montre les principales caractéristiques des sujets décédés et non décédés. Le lieu d'habitation (avec un gradient Nord Nord-Est Sud-Ouest), l'âge, le sexe masculin, un bas niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, le diabète, la prise d'un traitement anti-hypertenseur, une pression artérielle systolique et diastolique élevées, des taux de triglycérides et de cholestérol LDL élevés et un taux de cholestérol HDL bas sont significativement associés aux décès.

Tableau 1 : Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude en fonction du centre

	Lille N=1056	Strasbourg N=1010	Toulouse N=1142	Total N=3208
Age (années), moyenne (\pm ET)	50.2 (\pm 8.0)	50.1 (\pm 8.2)	50.0 (\pm 8.5)	50.1 (\pm 8.2)
Hommes, N (%)	513 (49%)	495 (49%)	587 (51%)	1595 (50%)
Niveau d'étude \geq Baccalauréat, N (%)	331 (31%)	324 (32%)	430 (38%)	1085 (34%)
Non fumeur, N (%)	810 (77%)	820 (81%)	897 (79%)	2527 (79%)
Fumeur < 15 paquets-année, N (%)	55 (5%)	48 (5%)	80 (7%)	183 (6%)
Fumeur \geq 15 paquets-année, N (%)	191 (18%)	142 (14%)	165 (14%)	498 (15%)
Pas de consommation d'alcool, N (%)	200 (19%)	246 (24%)	389 (34%)	835 (26%)
Consommation d'alcool \leq 30 g/j pour les hommes et \leq 20 g/j pour les femmes, N (%)	464 (44%)	506 (50%)	466 (41%)	1436 (45%)
Consommation d'alcool > 30 g/j pour les hommes et > 20 g/j pour les femmes, N (%)	392 (37%)	258 (26%)	287 (25%)	937 (29%)
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (\pm ET)	26.5 (\pm 5.0)	26.8 (\pm 4.6)	25.5 (\pm 4.2)	26.2 (\pm 4.6)
Pas d'activité physique régulière, N (%)	390 (37%)	182 (18%)	133 (12%)	705 (22%)
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	537 (51%)	562 (56%)	469 (41%)	1568 (49%)
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	96 (9%)	193 (19%)	273 (24%)	562 (18%)
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	31 (3%)	72 (7%)	265 (23%)	368 (11%)
Diabète, N (%)	165 (16%)	125 (12%)	92 (8%)	382 (12%)
Traitement anti-hypertenseur, N (%)	160 (15%)	143 (14%)	146 (13%)	449 (14%)
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	133 (\pm 19)	132 (\pm 20)	131 (\pm 18)	132 (\pm 19)
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	83 (\pm 12)	85 (\pm 13)	80 (\pm 10)	83 (\pm 12)
Traitement hypolipémiant, N (%)	108 (10%)	95 (9%)	120 (10%)	323 (10%)
Cholestérol total (mmol/l), moyenne (\pm ET)*	5.99 (\pm 1.04)	5.89 (\pm 1.06)	5.78 (\pm 1.02)	5.88 (\pm 1.04)
LDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (\pm ET)*	3.95 (\pm 0.98)	3.79 (\pm 1.02)	3.79 (\pm 0.96)	3.84 (\pm 0.99)
HDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (\pm ET)*	1.48 (\pm 0.42)	1.50 (\pm 0.47)	1.47 (\pm 0.44)	1.48 (\pm 0.44)
Triglycérides (mmol/l), moyenne (\pm ET)**	1.26 (\pm 0.94)	1.45 (\pm 1.79)	1.18 (\pm 0.75)	1.30 (\pm 1.24)

ET: Ecart-Type; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l; ** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des participants décédés et non décédés

	Non décédés N=3052	Décédés N=156	p
Centre, N (%)			0.003
Lille	985 (32%)	71 (46%)	
Strasbourg	972 (32%)	38 (24%)	
Toulouse	1095 (36%)	47 (30%)	
Age, N (%)			< 0.001
35-44 ans	1112 (36%)	29 (19%)	
45-54 ans	1070 (35%)	44 (28%)	
55-64 ans	870 (29%)	83 (53%)	
Hommes, N (%)	1485 (49%)	110 (70%)	< 0.001
Niveau d'étude ≥ Baccalauréat, N (%)	1053 (34%)	32 (20%)	< 0.001
Tabac, N (%)			< 0.001
Non fumeur, N (%)	2435 (80%)	92 (59%)	
Fumeur < 15 paquets-année, N (%)	170 (5%)	13 (8%)	
Fumeur ≥ 15 paquets-année, N (%)	447 (15%)	51 (33%)	
Alcool, N (%)			< 0.001
Pas de consommation d'alcool, N (%)	805 (26%)	30 (19%)	
Consommation d'alcool ≤ 30 g/j pour les hommes et ≤ 20 g/j pour les femmes, N (%)	1377 (45%)	59 (38%)	
Consommation d'alcool > 30 g/j pour les hommes et > 20 g/j pour les femmes, N (%)	870 (29%)	67 (43%)	
Activité physique, N (%)			0.125
Pas d'activité physique régulière, N (%)	664 (22%)	41 (26%)	
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	1493 (49%)	75 (48%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	544 (18%)	18 (11%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	346 (11%)	22 (14%)	
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (± ET)	26.2 (± 4.6)	26.6 (± 5.1)	0.212
Diabète, N (%)	346 (11%)	36 (23%)	< 0.001
Traitement anti-hypertenseur, N (%)	417 (14%)	32 (21%)	0.016
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (± ET)	132 (± 19)	140 (± 21)	< 0.001
Pression Artérielle Systolique ≥ 160 mmHg, N (%)	243 (8%)	28 (18%)	< 0.001
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (± ET)	82 (± 12)	85 (± 12)	0.033
Traitement hypolipémiant, N (%)	307 (10.1%)	16 (10.3%)	0.936
Cholestérol total (mmol/l), moyenne (±ET)*	5.88 (± 1.03)	5.86 (± 1.26)	0.489
Cholestérol total ≥ 6.45 mmol/l (2.5 g/l), N (%)*	824 (27%)	43 (29%)	0.728
LDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (±ET)*	3.84 (± 0.98)	3.82 (± 1.20)	0.461
LDL-cholestérol ≥ 5.2 mmol/l (2 g/l), N (%)*	240 (8%)	20 (13%)	0.008
HDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (±ET)*	1.49 (± 0.44)	1.40 (± 0.47)	0.011
HDL-cholestérol < 1 mmol/l (0.40 g/l), N (%)*	346 (12%)	31 (21%)	0.001
Triglycérides (mmol/l), moyenne (±ET)**	1.28 (± 1.23)	1.59 (± 1.48)	< 0.001
Triglycérides ≥ 1.70 mmol/l (1.50 g/l), N (%)**	506 (17%)	34 (23%)	0.063

ET: Ecart-Type; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l; ** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l.

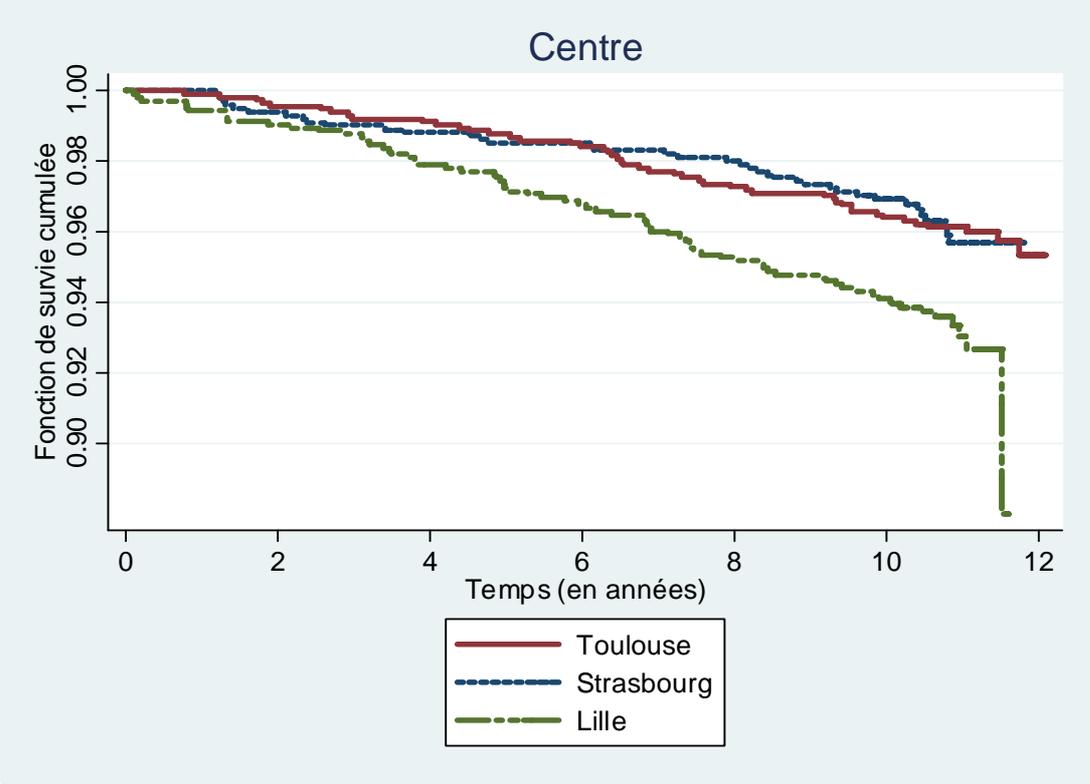
L'analyse de survie

Les courbes de survie univariées (par la méthode de Kaplan-Meier) ainsi que les résultats des tests comparant les fonctions de survie dans les différents groupes (test du log-rank), sont présentés dans la **figure 1**.

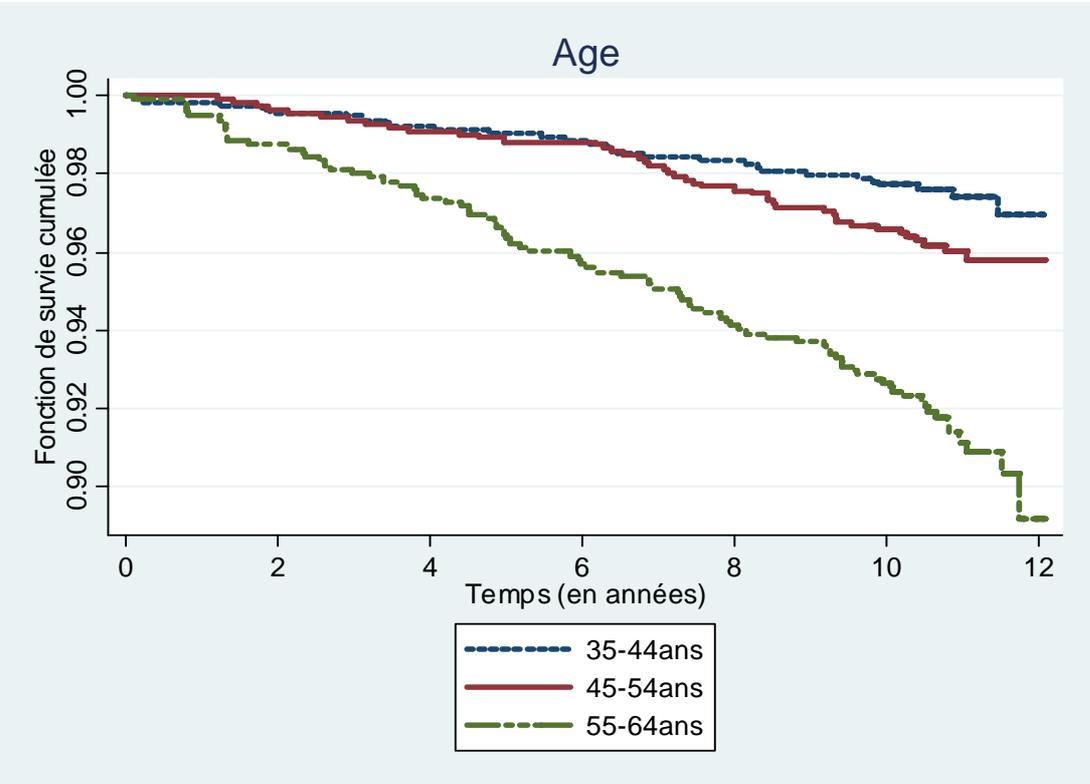
Comme on s'y attendait, on retrouve le gradient Nord-Sud de mortalité, plus l'âge augmente plus la survie diminue, les femmes ont une meilleure survie que les hommes et un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat apparaît protecteur. Les sujets fumeurs présentent une survie inférieure aux non fumeurs. De même, les non buveurs ont une survie supérieure aux buveurs modérés, qui présentent eux-mêmes une survie supérieure aux buveurs excessifs.

La pratique d'une activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine a tendance à entraîner une meilleure survie. Les sujets diabétiques ou dont la Pression Artérielle Systolique est ≥ 160 mmHg ou dont le taux de LDL-cholesterol est ≥ 5.2 mmol/l (2 g/l) présentent une survie moins bonne.

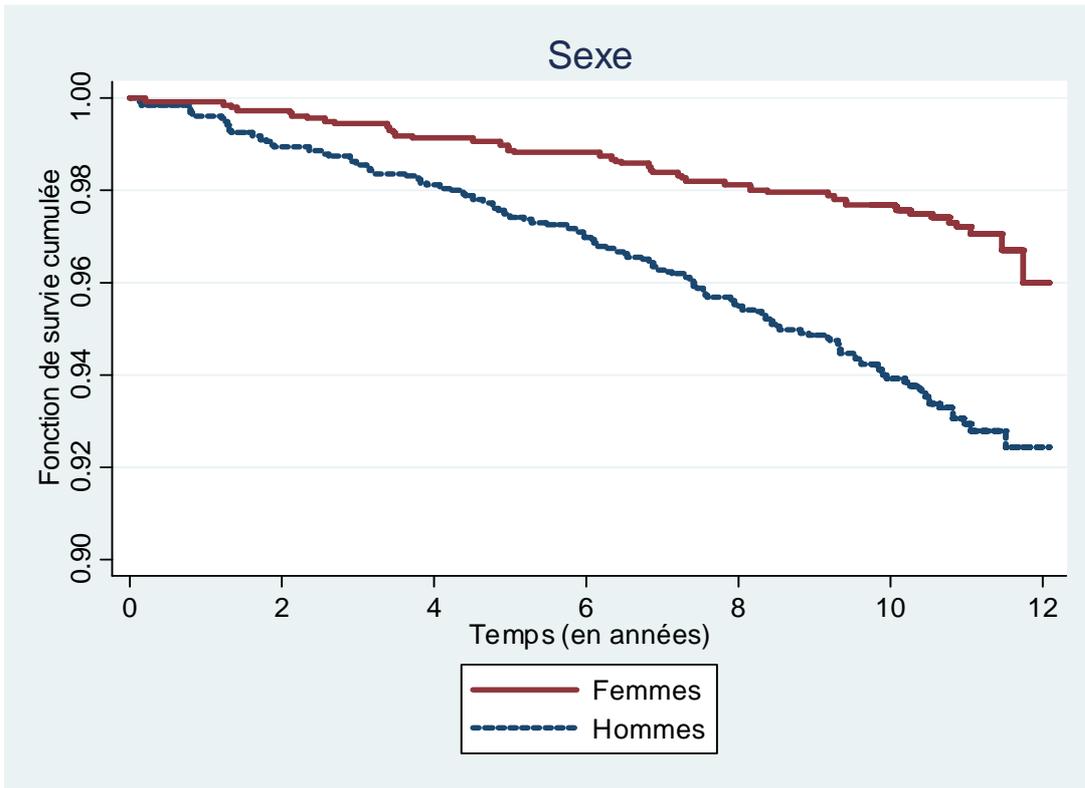
Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier et résultats du test du log-rank



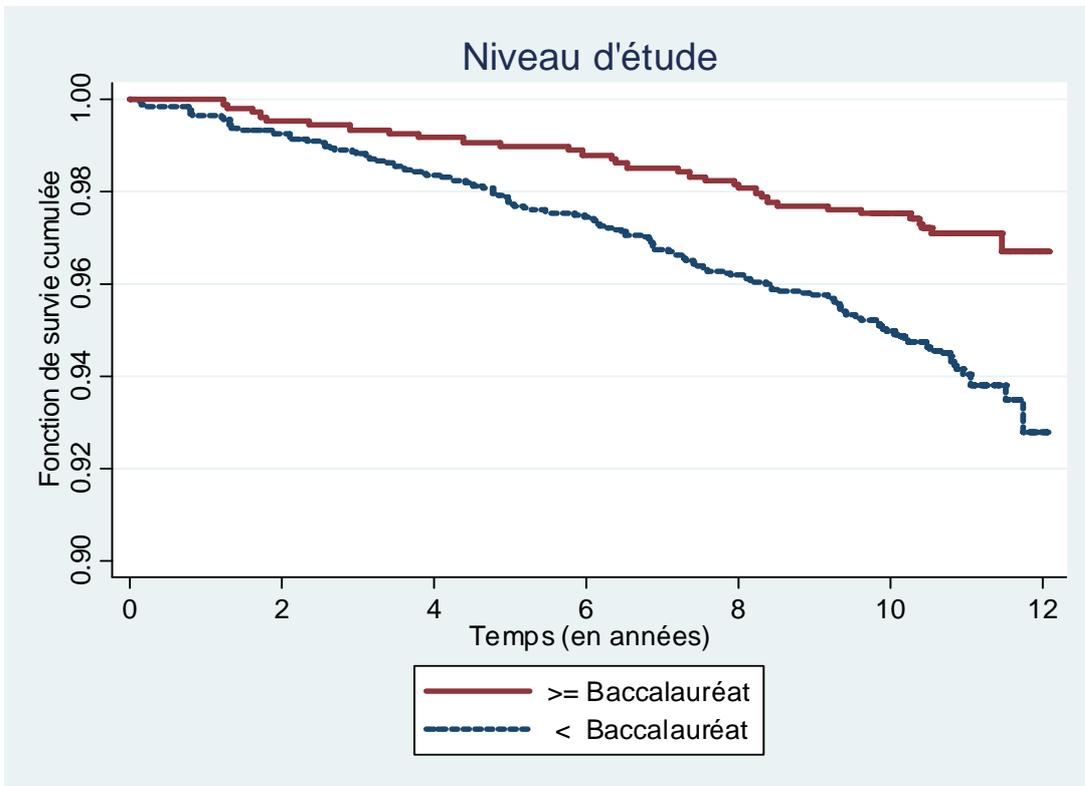
p(log-rank) < 0.001



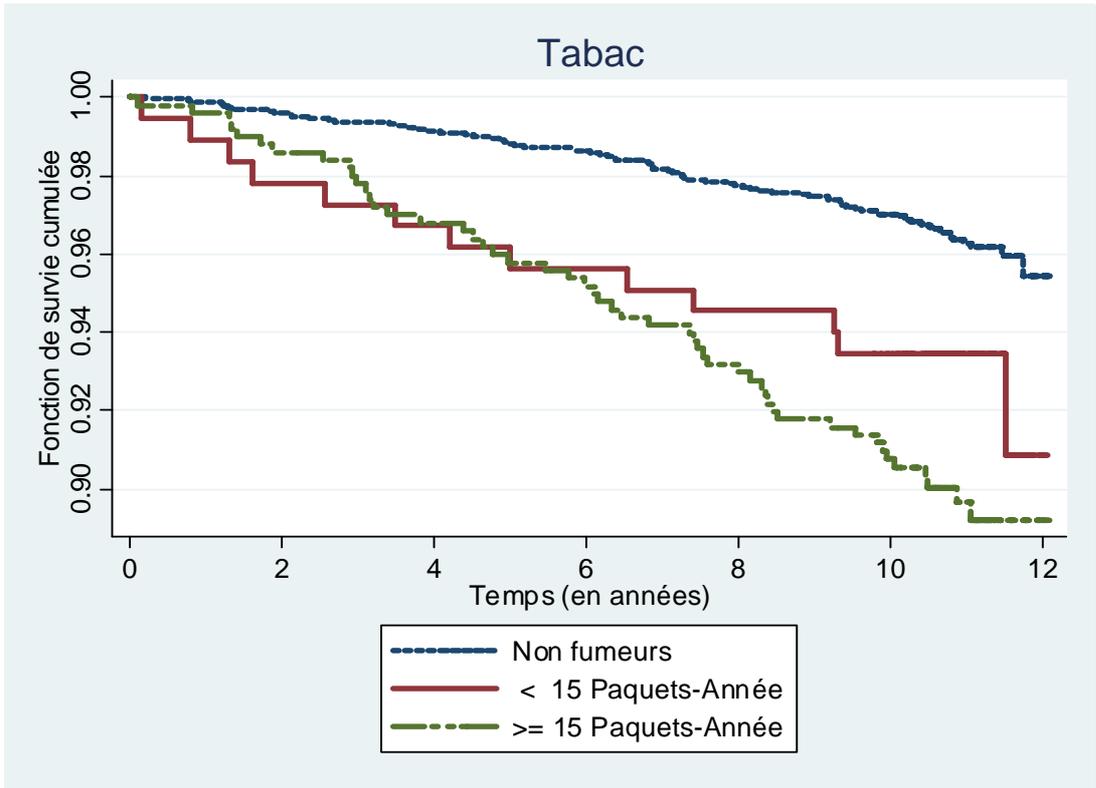
p(log-rank) < 0.001



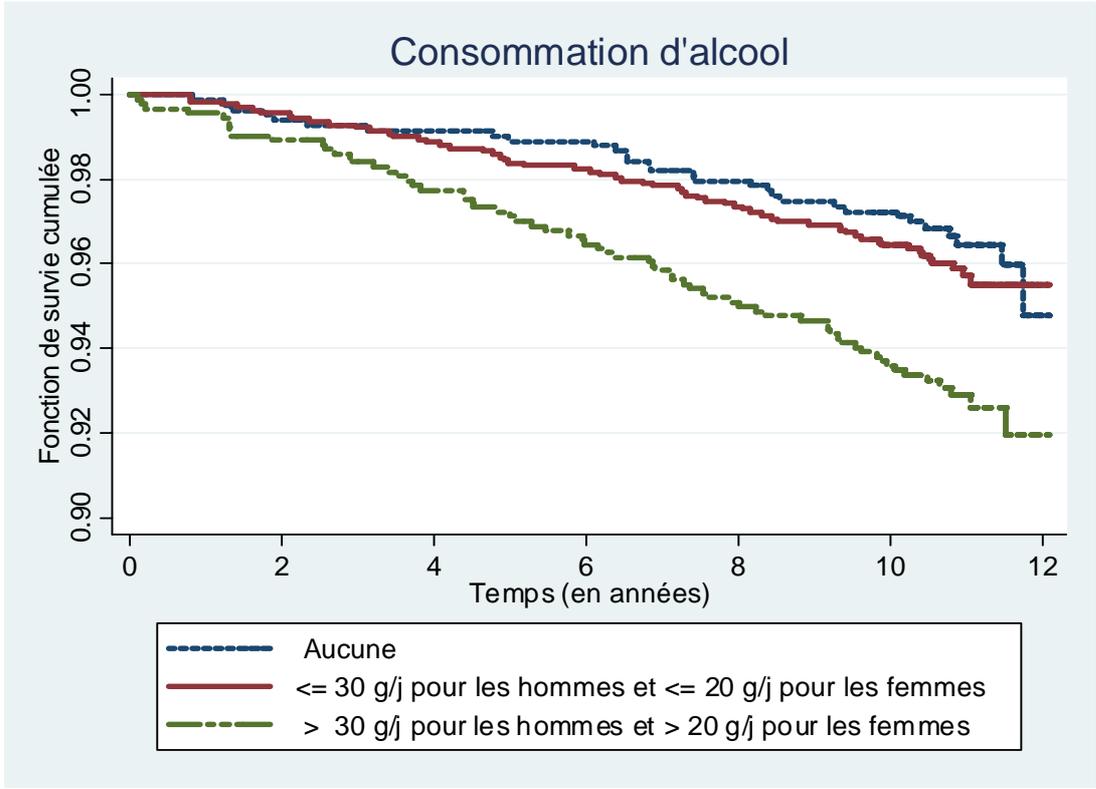
p(log-rank) < 0.001



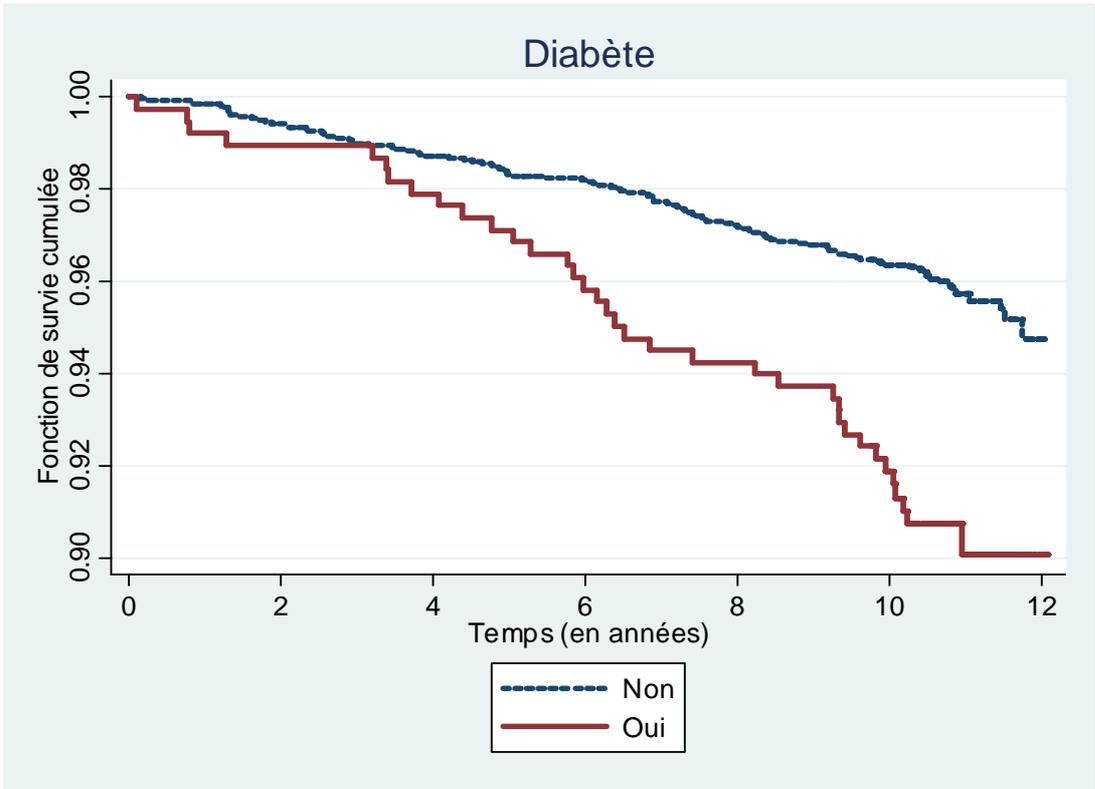
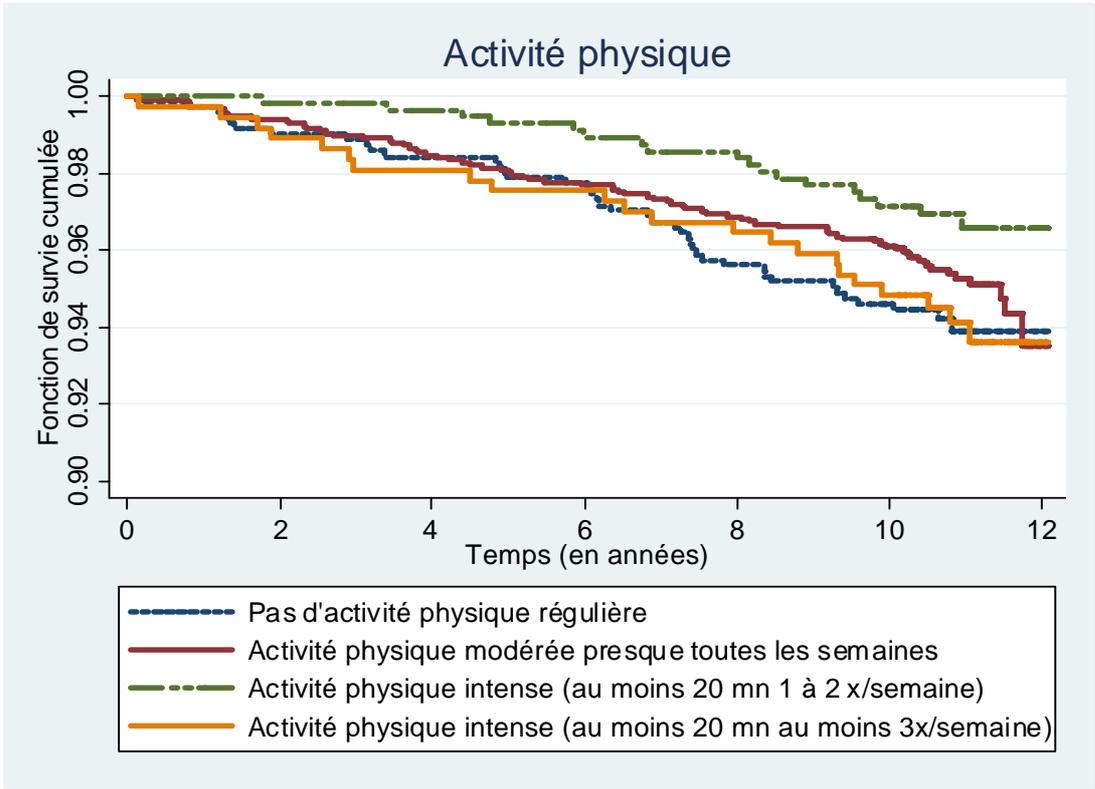
p(log-rank) < 0.001

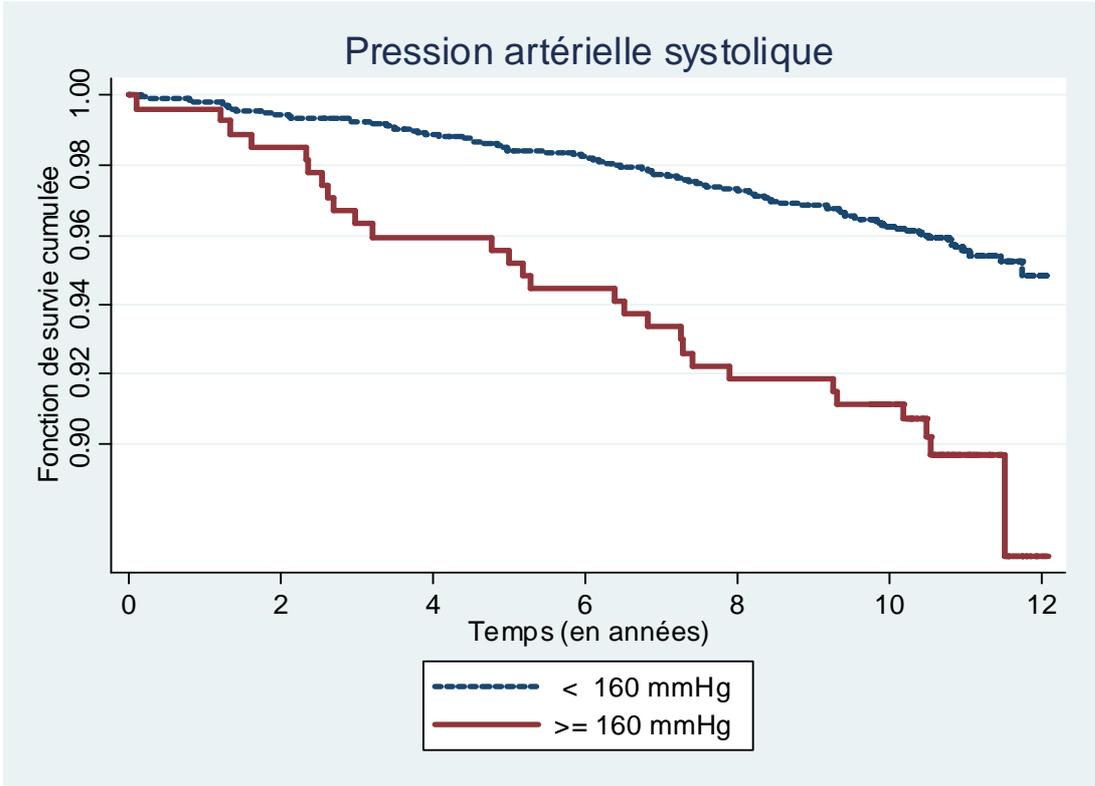


p(log-rank) < 0.001

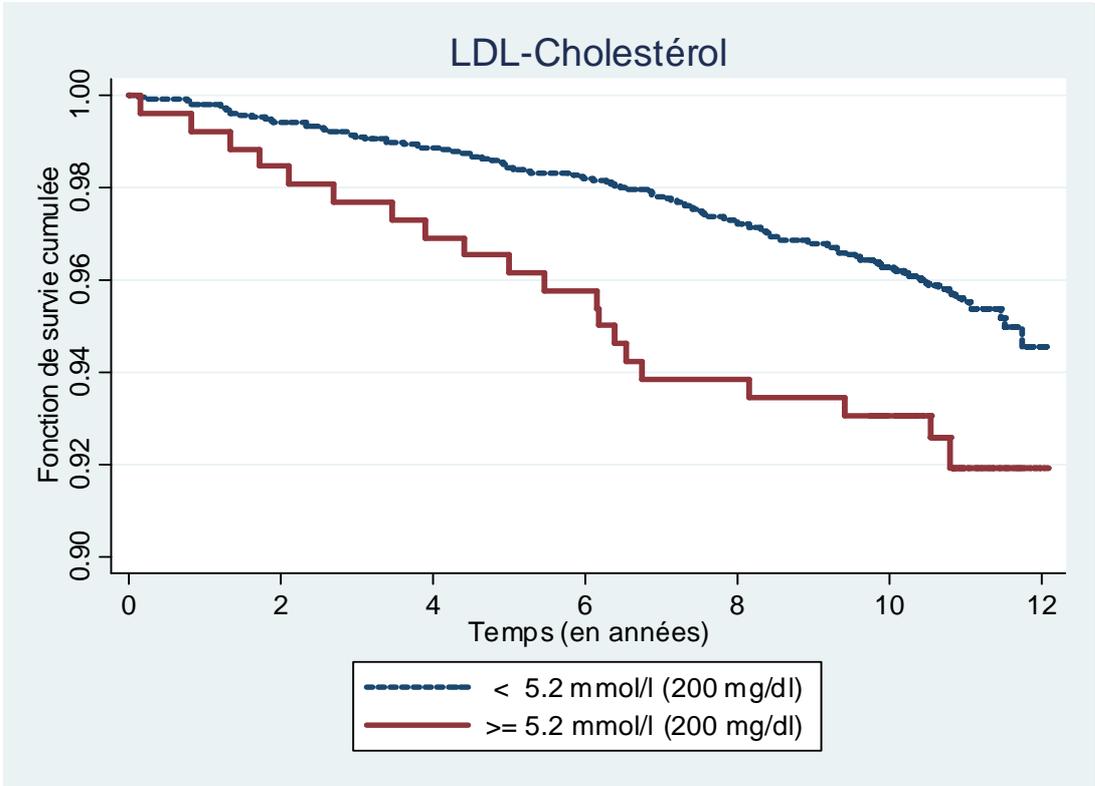


p(log-rank) < 0.001





p(log-rank) < 0.001



p(log-rank) = 0.015

Les résultats de l'analyse de survie multivariée sont présentés dans le **tableau 3** qui montre les variables significativement et indépendamment associées au risque de mortalité toutes causes à 10 ans, déterminées par méthode de Cox. L'hypothèse de log-linéarité n'étant pas respectée, les variables continues suivantes ont été transformées en variables qualitatives ordonnées: l'âge (35-44; 45-54 et 55-64 ans), la consommation d'alcool (≤ 30 g/j pour les hommes ou ≤ 20 g/j pour les femmes et > 30 g/j pour les hommes ou > 20 g/j pour les femmes), le tabagisme (non fumeur actuel ; fumeur actuel dont le tabagisme est < 15 paquets-années et fumeur actuel dont la tabagisme est ≥ 15 paquets-années), la pression artérielle systolique (< 160 mmHg et ≥ 160 mmHg), le cholestérol total (< 6.45 mmol/L (2,5 g/l) et ≥ 6.45 mmol/L), le LDL-cholestérol (< 5.2 mmol/L (2 g/l) et ≥ 5.2 mmol/L), le HDL-cholestérol (< 1 mmol/L (0,40 g/l) et ≥ 1 mmol/L), les triglycérides ($< 1,70$ mmol/L (1,50 g/l) et $\geq 1,70$ mmol/L). Le lieu d'habitation, l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle systolique et le taux de cholestérol LDL sont significativement et indépendamment associés au risque de mortalité toutes causes à 10 ans. Les interactions de premier ordre entre ces variables indépendantes et le risque de mortalité ont été étudiées, toutes étaient non significatives.

Notons que nous avons choisi un seuil de pression artérielle supérieur au seuil d'hypertension admis aujourd'hui de 140 mmHg de pression systolique (HAS, 2005). Ce seuil de 140mmHg a été étudié mais nos mesures ayant été faites au cours d'un seul examen clinique (contrairement aux recommandations sur le diagnostic d'hypertension artérielle qui préconisent plusieurs mesures et notamment des mesures ambulatoires afin d'exclure un éventuel effet « blouse blanche »), nous avons choisi de fixer un seuil plus élevé (160 mmHg), afin de limiter le nombre de faux positifs. Après avoir étudié plusieurs seuils pour le cholestérol LDL, nous avons retenu celui de 2g/l. Celui-ci pourrait être considéré comme élevé aujourd'hui mais il constituait le seuil de prise en charge dans les années 95. Concernant le tabagisme, le seuil de 15 paquets-années correspond au premier quartile de la consommation tabagique des fumeurs actuels de l'échantillon. Nous avons choisi ce seuil bien qu'il puisse paraître peu élevé car nous avons souhaité transmettre un message de sensibilisation sur le risque lié aux « petites » consommations de tabac (\approx 1 paquet par jour pendant 15 ans) et peut-être favoriser un arrêt du tabac le plus précoce possible.

Notons que ni l'activité physique, ni la consommation d'alcool n'ont été retrouvés comme associés à la mortalité en analyse multivariée. Tout d'abord il s'agit de préciser que ces variables faisaient partie des variables éligibles pour le modèle multivarié (association à la

mortalité toutes causes en analyse univariée inférieure au seuil de 0.20) et que leur effet a donc été pris en compte, en tout cas en partie, par les variables du modèle final. D'autre part ces variables sont basées sur un mode de recueil déclaratif ce qui favorise la survenue de biais de classement préférentiellement en faveur des classes les moins à risque car les plus « politiquement » correctes ce qui induit une atténuation de l'effet (atténuation de l'éventuel lien entre activité physique ou consommation d'alcool et risque de mortalité). Enfin il a été montré que la pratique d'une activité physique très intense pourrait constituer un risque de mortalité (Popovic et al., 2006) et qu'une consommation modérée d'alcool pourrait être protectrice vis-à-vis de la mortalité (mortalité cardiovasculaire notamment) (Di Castelnuovo et al, 2010), ainsi la coexistence d'associations protectrices et à risque pourrait conduire à un effet non significatif.

Parmi les 156 décès survenus sur la période de suivi de 10 ans, 32 (21%) étaient dus à une cause cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale liée à l'athérosclérose, athérosclérose d'autre localisation ou mort subite). Les déterminants significativement associés à la mortalité cardiovasculaire sont sensiblement les mêmes que les déterminants de la mortalité toutes causes : l'âge (supérieur à 54 ans), le sexe masculin, le tabagisme ≥ 15 paquets-année, le diabète et la pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg. Un

taux de cholestérol LDL élevé tendait à être associé au risque de mortalité cardiovasculaire
mais sans atteindre le seuil de significativité de 5%.

Tableau 3 : Déterminants indépendamment associés au risque de mortalité toutes causes à 10 ans

	Coefficients β (Modèle de Cox)	Risque Relatif	Intervalle de Confiance à 95%	p
Strasbourg ⁽¹⁾	0.04	1.04	[0.67 - 1.61]	0.857
Lille ⁽¹⁾	0.55	1.76	[1.21 - 2.58]	0.003
45-54 ans ⁽²⁾	0.50	1.64	[1.02 - 2.64]	0.040
55-64 ans ⁽²⁾	1.35	3.89	[2.49 - 6.09]	< 0.001
Hommes	0.74	2.11	[1.48 - 3.01]	< 0.001
Niveau d'éducation < baccalauréat	0.45	1.57	[1.05 - 2.33]	0.026
Fumeurs < 15 paquets-années ⁽³⁾	0.96	2.61	[1.45 - 4.70]	0.001
Fumeurs \geq 15 paquets-années ⁽³⁾	1.04	2.90	[2.01 - 4.17]	< 0.001
Diabète	0.50	1.62	[1.10 - 2.37]	0.014
Pression Artérielle Systolique \geq 160 mmHg	0.42	1.57	[1.03 - 2.39]	0.036
LDL-cholestérol \geq 5.2 mmol/l (2 g/l)	0.49	1.62	[1.01 - 2.61]	0.047
Probabilité de survie à 10 ans dans la population d'étude par méthode de Kaplan-Meier: S(t)	0.96			

Les variables initialement introduites dans le modèle multivarié sont : le lieu d'habitation, l'âge, le genre, le niveau d'éducation, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, l'indice de masse corporelle, l'existence d'un diabète, la pression artérielle, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides.

(1) Référence : Toulouse; (2) Référence: 35-44 ans; (3) Référence: non fumeurs.

Le score de prédiction du risque de décès

A partir de la probabilité de décès à 10 ans de notre population d'étude estimée par méthode de Kaplan-Meier ($S(t_{10})_{KM} = 0.96$) et des coefficients β du modèle de Cox final pour la mortalité toutes causes (**Tableau 3**), comme précédemment décrit par l'équipe de Wilson (Wilson et al., 1998), nous avons estimé le risque absolu de décès à 10 ans en fonction des caractéristiques et des facteurs de risque à l'inclusion. L'**Annexe 2** montre pas à pas l'obtention de ce risque absolu.

Afin de disposer d'un outil d'utilisation plus facile en pratique clinique, nous avons établi un score (basé sur les coefficients β du modèle de Cox final (**Tableau 3**)) prédisant le risque absolu de décès à 10 ans (**Figure 2**). Par exemple, le score d'un homme résidant à Toulouse, âgé de 46 ans, dont le niveau d'éducation est inférieur au Baccalauréat, dont le tabagisme est ≥ 15 paquets-année, non diabétique, dont le taux de cholestérol LDL est ≥ 5.2 mmol/l (2 g/l) et dont la pression artérielle systolique est < 160 mmHg, est de 18 points (**Figure 2a**). Ce qui correspond à un risque de décès dans les 10 ans de 17% selon le score (**Figure 2b**), la probabilité exacte estimée par la formule (**Annexe 2**) étant de 16%. Ce risque de décès à 10 ans est 3 fois plus important que le risque moyen de décès à 10 ans d'un homme du même âge (5.3%) (**Figure 2c**) et environ 5 fois plus important que le risque de décès à 10 ans d'un

homme du même âge n'ayant aucun facteur de risque modifiable (3.6%) (i.e. d'un homme résidant à Toulouse, dont le niveau d'éducation est inférieur au Baccalauréat, non fumeur, non diabétique, dont le taux de cholestérol LDL est < 5.2 mmol/l (2 g/l) et dont la pression artérielle systolique est < 160 mmHg) (**Annexe 2**).

Figure 2 : Algorithme de prédiction du risque de décès à 10 ans

Figure 2a : addition des points correspondant aux caractéristiques et facteurs de risque du patient au moment de l'examen

	Score
Toulouse	0
Strasbourg	0
Lille	3
35-44 ans	0
45-54 ans	3
55-64 ans	7
Femmes	0
Hommes	4
Niveau d'éducation \geq Baccalauréat	0
Niveau d'éducation $<$ Baccalauréat	2
Non fumeurs	0
Fumeurs $<$ 15 paquets-années	5
Fumeurs \geq 15 paquets-années	6
Non diabétiques	0
Diabétiques	3
Pression Artérielle Systolique $<$ 160 mmHg	0
Pression Artérielle Systolique \geq 160 mmHg	2
LDL-cholesterol $<$ 5.2 mmol/l (2g/l)	0
LDL-cholesterol \geq 5.2 mmol/l (2g/l)	3

Figure 2b : estimation du risque de mortalité toutes causes à 10 ans

Score	Risque de mortalité toutes causes à 10 ans*
0	0.7%
2	1.0%
3	1.1%
4	1.6%
5	1.8%
6	2.0%
7	2.6%
8	3.0%
9	3.6%
10	4.3%
11	5.1%
12	6.1%
13	7.3%
14	8.8%
15	10%
16	13%
17	15%
18	17%
19	21%
20	24%
21	29%
22	33%
23	39%
24	45%
25	50%
$>$ 25	$>$ 50 %

* le risque de mortalité toutes causes à 10 ans correspond à la moyenne des probabilités de décès à 10 ans estimées par la formule (Annexe 2) pour toutes les catégories de risque correspondant à un score donné.

Figure 2c : estimation du risque moyen de mortalité toutes causes à 10 ans pour une personne de même âge et de même sexe

Sexe	Age (années)	Risque moyen* de mortalité toutes causes à 10 ans
Hommes	35-44	3.3%
	45-54	5.3%
	55-64	12.0%
Femmes	35-44	1.6%
	45-54	2.6%
	55-64	5.9%

* le risque moyen de mortalité toutes causes à 10 ans est calculé pour une personne moyenne, pour les différentes tranches d'âge et les deux sexes (personne présentant les valeurs moyennes des caractéristiques et facteurs de risques).

Exemple : le score d'un homme (4 points) résidant à Toulouse (0 points), âgé de 46 ans (3 points), dont le niveau d'éducation est inférieur au Baccalauréat (2 points), dont le tabagisme est ≥ 15 paquets-année (6 points), non diabétique (0 points), dont le taux de cholestérol LDL est ≥ 5.2 mmol/l (2 g/l) (3 points) et dont la pression artérielle systolique est < 160 mmHg (0 points), est de 18 points.

Ce qui correspond à un risque de décès dans les 10 ans de 17% soit un risque 3 fois plus important que le risque moyen de décès à 10 ans d'un homme du même âge (5.3%).

Les performances du modèle

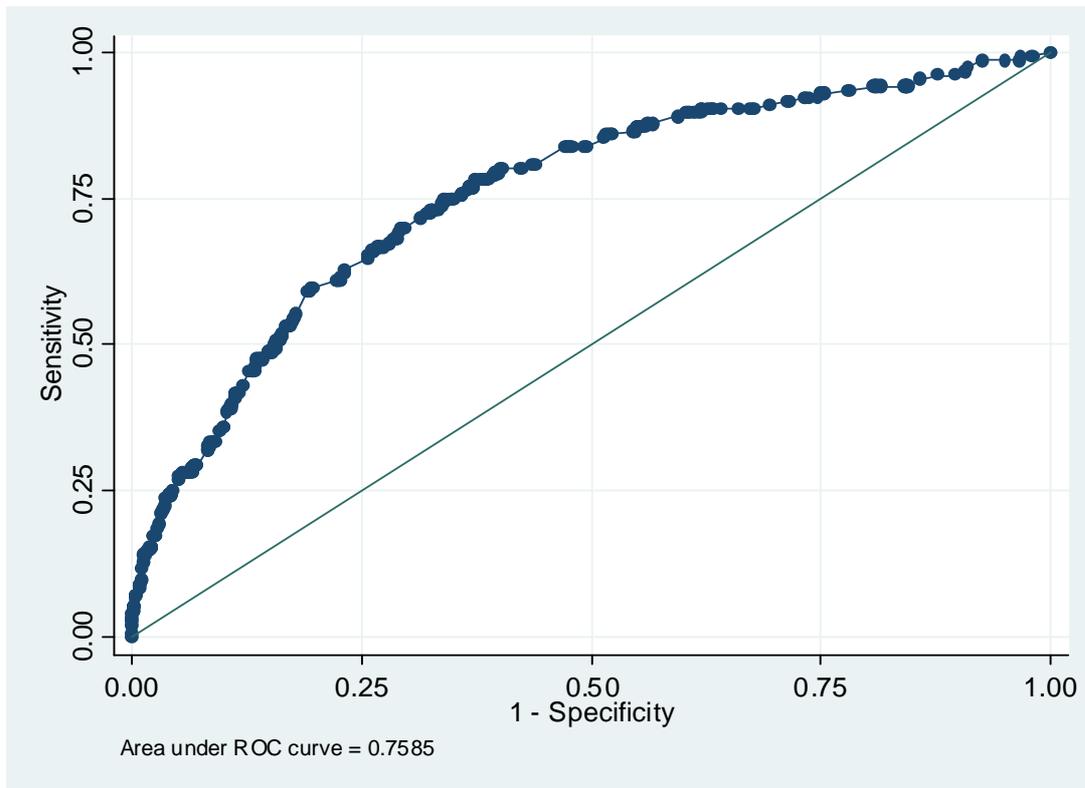
La C-statistique du modèle de prédiction est de 0.7585 [IC 95%: 0.7182-0.7989] (**Figure 3**).

La correction (« the degree of overoptimism ») de la C-statistique du modèle de prédiction

estimée par la méthode du « bootstrap » sur 500 échantillons est de 0.0058, soit une C-

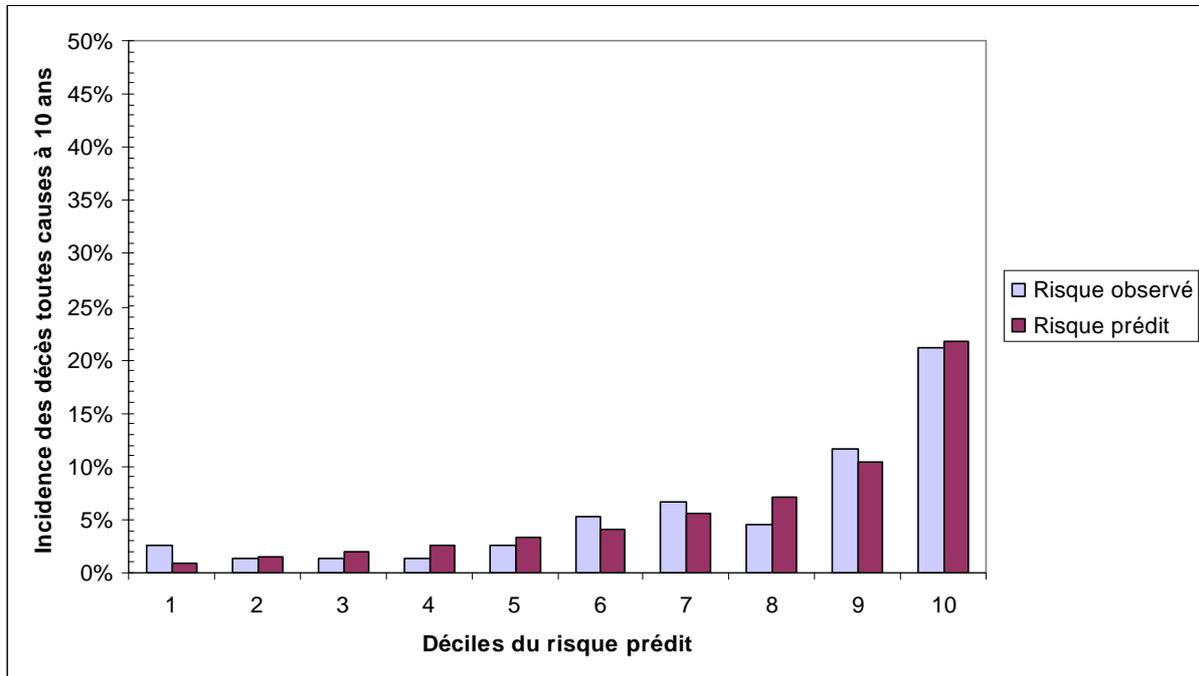
statistique corrigée de 0.7527 (ce qui constitue une correction peu importante).

Figure 3 : C-statistique du modèle de prédiction



La statistique du test de Hosmer-Lemeshow est de 7.50 avec 8 degrés de liberté (soit une P -value pour le manque d'ajustement = 0.483). La **figure 4** compare l'incidence observée (risque observé) de décès toutes causes à 10 ans et le risque prédit moyen pour chaque décile du risque prédit. On constate que le risque observé et le risque prédit sont très proches. Ainsi la calibration du modèle apparaît de qualité.

Figure 4 : Incidence observée (risque observé) de décès toutes causes à 10 ans et risque prédit moyen pour chaque décile du risque prédit



Discussion

Depuis les trente dernières années, l'espérance de vie a considérablement augmenté dans la plupart des pays européens secondairement à la baisse importante de la mortalité cardiovasculaire (Kesteloot et al., 2006). Du fait de ces changements, les prédictions issues des algorithmes recommandés en pratique clinique peuvent ne plus être adaptées, car elles sont basées sur d'anciennes cohortes. Le développement de formules de prédiction actualisées, adaptées à la population européenne et à la population française est donc justifié (Cooney et al., 2009 and 2010). Notre étude évalue les déterminants indépendamment associés à la mortalité toutes causes sur une cohorte récente (recrutée au milieu des années 90) de sujets apparemment en bonne santé. L'algorithme de prédiction que nous avons développé est un outil simple pour la pratique clinique quotidienne, ne nécessitant qu'un examen clinique et un bilan sanguin de routine. Il peut également servir de support éducatif et d'outil de communication avec le malade pour le faire adhérer à la prise en charge thérapeutique et pour modifier ses habitudes en mettant en évidence la diminution du risque qui découle de la prise en charge des facteurs de risque modifiables. La C-statistique de notre modèle de prédiction est de 0.7585 [IC 95%: 0.7182-0.7989], ce qui est très proche des valeurs de la C-statistique des algorithmes de prédiction issus des cohortes Framingham (0,68 à 0,77 selon le

modèle choisi) (Wilson et al., 1998)) ou de la formule SCORE (0,71 pour la formule utilisant les cohortes à bas risque cardiovasculaire et le taux de cholestérol total (Conroy et al., 2003)). De plus la validité interne de notre modèle apparaît bonne avec une C-statistique corrigée très proche de la C-statistique issue de notre échantillon (C-statistique corrigée = 0.7527), un test de Hosmer-Lemeshow ne révélant pas de manque d'ajustement (P -value = 0.483) et un risque prédit du même ordre que le risque observé. A noter que pour la validation interne de notre formule, nous n'avons pas fait le choix de diviser l'échantillon d'étude en deux sous-échantillons (l'un destiné à l'élaboration de la formule et l'autre à la validation de la formule). En effet, étant donné les effectifs de décès observés sur notre échantillon ($n=156$), nous avons souhaité privilégier l'élaboration d'une formule robuste avec une puissance statistique satisfaisante basée sur la totalité de l'échantillon.

Les dernières statistiques de l'OMS (WHO, accès 03 Février 2012) montrent que la France est l'un des pays d'Europe dont l'espérance de vie est la plus élevée (81 ans à la naissance, en 2006). L'espérance de vie des français est identique à celle d'autres pays méditerranéens (Espagne et Italie) et non méditerranéens (Suisse). Malgré le fait que notre algorithme nécessite d'être calibré avant d'être utilisé sur d'autres populations, il pourrait être proposé pour les personnes vivant dans des zones où l'espérance de vie est proche de celle de

la France et plus particulièrement de celle observée à Toulouse (82 ans à la naissance en 2005), Strasbourg (80 ans à la naissance en 2005) ou Lille (78 ans à la naissance en 2005) (INED, accès 03 Février 2012).

Bien évidemment, notre analyse des déterminants de la mortalité toutes causes est dépendante des données recueillies au cours de la troisième enquête de population MONICA. Puisque cette étude a été initialement prévue et conçue pour analyser les facteurs de risque cardiovasculaire, certains déterminants potentiels de la mortalité toutes causes (formes familiales, âge de la puberté, âge de la première grossesse... pour les facteurs de risque de cancer du sein, antécédents familiaux de cancers, expositions à certains carcinogènes, hépatites virales...) n'ont pu être étudiés car n'ont pas été recueillis. Toutefois, les principales causes de décès en France et en Europe pour les personnes âgées de 35-64 ans sont les cancers (du poumon et des voies aérodigestives supérieures) et les maladies cardiovasculaires (Aouba et al., 2007 ; Cépidec, accès 03 Février 2012). A côté de l'âge, les principaux facteurs de risque de ces cancers sont le tabagisme et la consommation d'alcool qui ont été largement enregistrés dans notre étude, parallèlement aux facteurs de risque cardiovasculaire. Conformément à l'hypothèse selon laquelle les facteurs de risque cardiovasculaire sont

également d'importants facteurs de risque de mortalité toutes causes, une autre cohorte européenne constituée de sujets d'âge moyen et initialement prévue et conçue pour analyser les facteurs de risque de plusieurs maladies chroniques (dont les pathologies cardiovasculaires), a estimé que l'âge, le tabagisme, le diabète et l'hypertension artérielle étaient également des déterminants de la mortalité toutes causes (Hoes et al., 1993).

Au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire, nous avons constaté qu'un faible niveau d'éducation ainsi que le lieu de résidence étaient des déterminants indépendants de la mortalité. Ces deux variables sont généralement considérées comme des marqueurs globaux de santé et sont fortement associées à l'espérance de vie (Saurel et al., 2009 ; Cottel et al., 2000). Avec l'observation de taux de mortalité plus élevés dans le Nord par rapport au Sud-Ouest de la France, nous mettons en évidence un nouvel exemple du fameux gradient Nord-Sud de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes. Ce gradient pourrait être dû à des inégalités sociales, avec un niveau socio-économique moyen plus faible dans le Nord que dans le Sud de la France (Cottel et al., 2000). Les autres hypothèses pouvant expliquer ce gradient comprennent des différences dans les habitudes alimentaires et plus généralement le mode de vie (Kesteloot et al., 2006 ; Ferrières, 2004 ; Covas et al., 2001 ; Kushi et al., 1995), mais possiblement également des différences au niveau de l'offre de soins (densité de

médecins généralistes, spécialistes, d'hôpitaux et d'établissements de santé plus faible dans le Nord que dans le Sud-Ouest et le Nord-Est de la France (FNORS, accès 03 Février 2012)).

Pour vérifier la représentativité de l'incidence cumulée des décès de notre échantillon, nous avons calculé l'incidence cumulée attendue dans notre population d'étude si les taux de mortalité par année, par sexe et par classes d'âge avaient été ceux retrouvés dans le Nord, le Bas-Rhin et la Haute-Garonne entre 1995 et 2006. Nous avons trouvé un taux de mortalité cumulée attendue de 8,5%, alors que l'incidence cumulée de décès observée dans notre enquête était de 5,8% [IC 95%: 5,0 - 6,6] (dans l'ensemble de l'échantillon, c'est-à-dire avant l'exclusion des sujets en prévention secondaire cardiovasculaire ou atteint de maladie chronique sévère). Ceci-dit la sélection d'un échantillon d'étude ayant un niveau socio-économique (et un niveau d'éducation) plus élevé et étant en meilleure santé que la population générale est prévisible dans les enquêtes épidémiologiques, comme cela a déjà été décrit pour les participants à des projets de recherche (Faurie et al., 2006 ; Kho et al., 2009). Cependant les proportions des différentes causes de décès observées sur l'échantillon d'étude étaient représentatives de la population générale. En effet, parmi les 156 décès observés sur la période de suivi de 10 ans, 48% [IC 95%: 40 - 56] (n=75) étaient dus à un cancer, 21% [IC

95%: 15 - 28] (n=32) étaient d'origine cardiovasculaire et 31% [IC 95%: 24 - 40] (n=49) étaient dus à une autre cause. Ces proportions sont sensiblement identiques aux proportions des différentes causes de décès observées en France entre 1995 et 2006 qui ont été, respectivement, de 44%, 16% et 40% pour les décès par cancer, les décès cardiovasculaires et les décès dus à une autre cause (Cépidc, accès 03 Février 2012).

En conséquence, la formule que nous proposons sous-estime vraisemblablement les probabilités de décès à 10 ans. Ceci devra être pris en compte lors de la définition des sujets à haut risque, c'est-à-dire des sujets nécessitant une prise en charge « agressive » des facteurs de risque modifiables de mortalité.

La finalité des algorithmes de prédiction réside en effet dans l'identification de sujets à haut risque, de façon à ce qu'ils puissent bénéficier d'une prise en charge adaptée. Par exemple, un homme de plus de 55 ans cumulant les facteurs de risque présente, d'après notre algorithme, une probabilité de décès à 10 ans supérieure à 50%. Il doit impérativement être dépisté et adressé pour une prise en charge adaptée de ses facteurs de risque.

Selon l'équation de Framingham, les sujets à haut risque sont définis comme ceux ayant une probabilité d'événement coronaire à 10 ans supérieure à 20% (De Backer et al., 2003). Selon le projet SCORE les sujets à haut risque sont ceux ayant une probabilité de décès

cardiovasculaire à 10 ans de plus de 5% (De Backer et al., 2003). Considérant ces données reconnues au niveau international, prenant en compte la sous-estimation probable de notre formule de risque, et sachant que la mortalité cardiovasculaire représente environ un quart des décès toutes causes parmi les 35-64 ans, nous pouvons proposer, d'après notre algorithme, comme définition des sujets à haut risque, ceux ayant une probabilité de décès toutes causes à 10 ans supérieure à 15% (i.e. légèrement inférieure à 20% pour prendre en compte la sous-estimation probable du risque issue de notre formule de risque).

Ceci-dit l'établissement d'un tel seuil ne peut avoir lieu à partir de ces seuls résultats. Il doit être documenté de données épidémiologiques 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, effets indésirables, gain en termes d'années de vie gagnées...) et relève d'un choix politique de santé publique.

D'autre part il s'agit également de considérer l'adhésion des praticiens à ces algorithmes de prédiction et plus largement à l'évaluation globale du risque cardiovasculaire comme outil de décision thérapeutique. En effet, actuellement en France, de nombreux cliniciens continuent à baser leur prise en charge du risque cardiovasculaire sur l'approche par

facteur de risque au lieu de considérer une prise en charge selon le niveau de risque global du sujet. Ce type d'approche ne répond pas aux recommandations actuelles de la HAS et de l'AFSSaPS. Considérer une évaluation globale du risque cardiovasculaire pour définir les modalités de mise en place d'une prévention, à l'échelle individuelle ou collective, repose sur des arguments épidémiologiques. Cependant aucune étude expérimentale n'a fait la preuve de l'efficacité d'un outil évaluant globalement le risque sur un critère de morbi-mortalité (Cooney et al., 2009 et 2010). En effet, la mise en œuvre de telles études comparant une stratégie basée sur l'estimation du risque global à une stratégie basée sur l'approche à un seul facteur de risque soulève des problèmes méthodologiques complexes : difficulté de standardisation de chaque stratégie de prise en charge (l'expérience clinique pesant toujours dans la décision thérapeutique), problème de préservation de l'aveugle et de l'indépendance des populations sur lesquelles les stratégies seront comparées, facteurs de confusion multiples (culturels, organisationnels, réponse individuelle aux traitements, disponibilité de traitements efficaces) pouvant influencer sur l'efficacité d'une prise en charge des facteurs de risque et sur la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire (ANAES, 2004). D'autre part, bien que l'élaboration d'un score de prédiction du risque de mortalité totale (basé sur le critère d'évaluation ultime de l'impact d'une prise en charge préventive) paraisse séduisante on ne

peut préjuger en rien de l'adhésion des soignants et soignés à un score prédisant la mort totale plutôt que le risque cardiovasculaire. Il pourrait être particulièrement intéressant d'interroger un échantillon de soignants et/ou de soignés afin d'évaluer si l'utilisation d'un score par rapport à l'autre modifie les comportements.

En conclusion, plusieurs algorithmes ont été développés pour estimer la probabilité de maladie pour un individu donné. Ces outils sont d'une importance majeure pour dépister parmi les sujets apparemment en bonne santé ceux qui devraient bénéficier de conseils de prévention et, par conséquent, pour guider les praticiens vers une prise en charge plus ou moins agressive des facteurs de risque. En raison d'une amélioration constante de la recherche médicale, les formules de risque doivent être mises à jour régulièrement afin de fournir des informations adaptées aux soins médicaux actuels. Nous avons choisi de développer un algorithme de prédiction de la mortalité toutes causes plutôt que de travailler sur les causes spécifiques de décès, afin de sensibiliser les praticiens à une approche globale de prévention de la santé et d'identifier au mieux les priorités en termes de politiques de santé. Malheureusement nous n'avons pas pu réaliser de validation externe de notre formule. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle en France de cohorte populationnelle s'intéressant aux grands facteurs de risque de décès et ayant organisé un recueil du statut vital avec un recul

suffisamment long. Nous projetons de réaliser cette validation externe sur l'enquête de population MONA LISA (MOnitoring NationaL du rISque Artériel) (Ferrières et al., 2009) réalisée en 2005 selon une méthodologie similaire à la 3ème enquête de population MONICA, dès lors que le statut vital aura été obtenu avec un recul suffisamment long.

**Chapitre 2 : L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires
dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire**

Parallèlement à la création d'une nouvelle formule de prédiction nous avons travaillé à l'amélioration d'une formule de risque cardiovasculaire déjà existante (Framingham), par l'ajout de nouveaux marqueurs cardiovasculaires. En effet, les référentiels sur la prise en charge du risque cardiovasculaire proposent de plus en plus de compléter la recherche des facteurs de risque traditionnels par des examens complémentaires destinés à identifier une atteinte vasculaire infra-clinique (Graham et al., 2007 ; Greenland et al., 2010). Ces recommandations reposent sur des études ayant fait la preuve d'une augmentation significative du risque cardiovasculaire en cas d'atteinte de la rigidité ou de l'épaisseur de la paroi artérielle. Cependant il n'existe que peu d'étude ayant étudié l'apport de ces marqueurs dans la stratification du risque cardiovasculaire. Ainsi notre objectif a été d'évaluer l'apport de différents marqueurs vasculaires (la présence de plaques athéromateuses carotidiennes ou fémorales, l'épaisseur intima media carotidienne, la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale et la pression pulsée) dans l'évaluation du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans, par rapport à une formule de prédiction utilisant les facteurs de risque cardiovasculaire classiques.

Résultats

La description de la population d'étude

La mesure des marqueurs vasculaires n'ayant été réalisée que sur le centre toulousain, l'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire ne portera que sur le sous échantillon de Toulouse. D'autre part, les sujets ayant des antécédents de pathologies chroniques ont été exclus de l'analyse : sujets ayant des antécédents de cardiopathie ischémique clinique ou infra clinique (CIM-9 (Classification Internationale des Maladies, 9ème édition) : 410.0 à 414.9), de maladie vasculaire cérébrale clinique ou infra clinique liée à l'athérosclérose (CIM-9: 433.0 à 438.9, excepté 437.3 à 437.7), d'athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs (CIM-9: 440.0 à 440.9), d'insuffisance rénale chronique (CIM-9: 585.0 à 585.9), d'insuffisance respiratoire chronique (CIM-9: 496.0 à 496.9), d'insuffisance cardiaque chronique (CIM-9: 428.0 to 428.9), de maladie chronique ou cirrhose du Foie (CIM -9: 571.0 à 571.9) et de cancer, à l'exception des tumeurs bénignes et carcinomes in situ (CIM -9: 140.0 à 209.9 et 235.0 à 239.9). En effet, notre objectif a été d'analyser le rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans chez des sujets en prévention primaire cardiovasculaire et apparemment en bonne santé. Ainsi, 31 participants

ont été exclus de l'analyse du fait de ces critères. Enfin, 12 participants présentaient des données manquantes concernant l'évaluation du score de Framingham et ont également été exclus, conduisant à un échantillon de 1132 personnes âgées de 35 à 64 ans à l'inclusion. Le **tableau 1** décrit les principales caractéristiques de notre population d'étude. L'âge moyen des participants est de 50 ans ($\pm 8,5$ ans), 51% des participants sont de sexe masculin, 27% sont fumeurs (les sujets ayant fumé régulièrement pendant l'année précédente ont été considérés comme fumeurs) et 6% sont diabétiques (glycémie à jeun $>7,7$ mmol/l (1,4g/l) ou sujets sous traitement hypoglycémiant). La pression artérielle moyenne des participants est de 131/80 mmHg ($\pm 18/10$ mmHg) et le taux plasmatique de LDL- et de HDL-cholestérol est respectivement de 3,79 mmol/l ($\pm 0,95$ mmol/l) et 1,47 mmol/l ($\pm 0,44$ mmol/l) [1,47 g/l ($\pm 0,37$ g/l) et 0,57 g/l ($\pm 0,17$ g/l)]. Le score de Framingham médian est de 6,9 (Intervalle Inter-Quartile (IIQ) : 3,4-12,3) et la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, la pression pulsée, le nombre de plaques fémorales ou carotidiennes et l'épaisseur Intima-Média carotidienne médians (IIQ) sont respectivement de 9 m/s (8-10 m/s), 49 mmHg (43-58 mmHg), 0 (0-2) et 0,57 mm (0,52-0,65 mm). Ainsi le sous échantillon de Toulouse présente un risque cardiovasculaire relativement faible.

Entre l'inclusion et 2009, 61 décès ont été enregistrés dont 12 étaient dus à une cause cardiovasculaire. Le **tableau 2** décrit les principales caractéristiques des participants non décédés, décédés d'une cause non cardiovasculaire et décédés d'une cause cardiovasculaire.

L'âge, le diabète, une pression artérielle systolique élevée, un score de Framingham élevé et une vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, une pression pulsée, un nombre de plaques fémorales ou carotidiennes et une épaisseur Intima-Média carotidienne supérieurs au 3^{ème} quartile étaient significativement associés au risque de décès cardiovasculaire. Le statut vital a pu être établi pour tous les sujets inclus dans l'étude via le RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques) qui retrace l'état civil de tout français (nom et prénoms, lieu et date de naissance, sexe, date et lieu de décès). Les certificats de décès ont été obtenus pour chacun des décès via le CépiDc (*Centre d'Epidémiologie des Causes médicales de Décès*) et évalués par un comité de 4 médecins afin d'identifier la cause de décès la plus probable. La cause de décès n'a pu être établie pour 4 décès. Ces sujets ont été considérés comme décédés d'une cause non cardiovasculaire pour l'analyse des risques compétitifs.

Tableau 1 : Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude

	Toulouse N=1132
Age (années), moyenne (\pm ET)	50.0 (\pm 8.5)
Hommes, N (%)	578 (51%)
Fumeurs, N (%)	310 (27%)
Diabète, N (%)	68 (6%)
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	131 (\pm 18)
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	80 (\pm 10)
LDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (\pm ET)*	3.79 (\pm 0.95)
HDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (\pm ET)*	1.47 (\pm 0.44)
Score de Framingham (%), médiane (Intervalle Inter-Quartile)	6.9 (3.4-12.3)
Vitesse de l'onde de pouls** (m/s), médiane (Intervalle Inter-Quartile)	9 (8-10)
Pression pulsée (mmHg), médiane (Intervalle Inter-Quartile)	49 (43-58)
Nombre de plaques***, médiane (Intervalle Inter-Quartile)	0 (0-2)
Epaisseur Intima-Média**** (mm), médiane (Intervalle Inter-Quartile)	0.57 (0.52-0.65)

ET: Ecart-Type; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l ;

** Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ;

*** Nombre de plaques fémorales ou carotidiennes ;

**** Epaisseur Intima-Média carotidienne.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des participants non décédés, décédés d'une cause non cardiovasculaire et décédés d'une cause cardiovasculaire

	Non décédés N=1071	Décédés d'une cause non cardiovasculaire N=49	Décédés d'une cause cardiovasculaire N=12	<i>p</i> -value ^s
Age (années), moyenne (± ET)	49.8 (± 8.5)	54.1 (± 8.0)	56.7 (± 7.3)	0.001
Hommes, N (%)	541 (51%)	30 (62%)	7 (58%)	0.300
Fumeurs, N (%)	286 (27%)	20 (41%)	4 (33%)	0.093
Diabète, N (%)	56 (5%)	9 (18%)	3 (25%)	< 0.001
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (± ET)	130 (± 18)	135 (± 20)	148 (± 19)	< 0.001
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (± ET)	79 (± 10)	83 (± 13)	84 (± 8)	0.082
LDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (± ET)*	3.79 (± 0.95)	3.66 (± 1.11)	4.15 (± 1.08)	0.288
HDL-cholestérol (mmol/l), moyenne (± ET)*	1.47 (± 0.44)	1.47 (± 0.46)	1.32 (± 0.28)	0.529
Score de Framingham (%), médiane (Intervalle Inter-Quartile)	6.7 (3.3-12.0)	8.4 (6.7-19.1)	15.9 (13.2-20.8)	0.001
Vitesse de l'onde de pouls** ≥ 10m/s (Q4), N (%)	195 (21%)	15 (36%)	8 (73%)	< 0.001
Pression pulsée ≥ 60mmHg (Q4), N (%)	185 (20%)	15 (35%)	5 (42%)	0.001
Nombre de plaques*** ≥ 2 (Q4), N (%)	274 (30%)	21 (49%)	9 (75%)	0.015
Epaisseur Intima-Média**** ≥ 0.65mm (Q4), N (%)	185 (20%)	15 (35%)	5 (42%)	0.015

ET: Ecart-Type; Q4 : Quatrième Quartile ; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l ;

^s Non décédés versus décédés d'une cause non cardiovasculaire versus décédés d'une cause cardiovasculaire ;

** Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ; *** Nombre de plaques fémorales ou carotidiennes ;

**** Epaisseur Intima-Média carotidienne.

L'analyse de survie

L'hypothèse de log-linéarité n'étant pas respectée, différentes classes de risque ont été créées pour les marqueurs vasculaires étudiés: vitesse de l'onde de pouls ($Q4(\geq 10 \text{ m/s})$ vs Q1-Q3) ; pression pulsée ($Q4(\geq 60 \text{ mmHg})$ vs Q1-Q3) ; nombre de plaques ($Q4(\geq 2)$ vs Q1-Q3) et épaisseur Intima-Média ($Q4(\geq 0.65 \text{ mm})$ vs Q1-Q3). Nous avons choisi de considérer le quatrième quartile de la distribution des marqueurs vasculaires comme seuil de risque afin d'améliorer l'identification des sujets à haut risque sans trop maximiser les faux positifs.

L'analyse de survie en situation de risques compétitifs (**tableau 3**) montre que la vitesse de l'onde de pouls, la pression pulsée et le nombre de plaques ont leur place à côté du score de Framingham (codé selon les 3 catégories de risque cardiovasculaire consensuelles : bas (<10%), intermédiaire (10-20%) et haut (>20%) (De Backer et al., 2003)) dans le modèle de prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans (le test du rapport de vraisemblance des modèles emboîtés avec et sans le marqueur vasculaire est statistiquement significatif). A contrario, l'épaisseur intima-média carotidienne n'est plus significativement associée au risque de décès cardiovasculaire à 14 ans après ajustement sur le score de Framingham (le test du rapport de vraisemblance des modèles emboîtés avec et sans le marqueur vasculaire n'est pas statistiquement significatif).

L'analyse du rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans

La calibration (**tableau 3**) des modèles de prédiction incluant la vitesse de l'onde de pouls, la pression pulsée ou le nombre de plaques à côté du score de Framingham apparait de qualité (p -value pour le manque d'ajustement (test de Hosmer-Lemeshow) $> 0,05$).

En ce qui concerne la comparaison des différents modèles de prédiction à partir de leur C-statistique (**tableau 3 et figure 1**) on constate une augmentation de la C-statistique lors de l'introduction des marqueurs vasculaires, cependant cette augmentation reste non significative bien que l'on observe une augmentation significative de la sensibilité non contrebalancée par la perte de spécificité (IDI significativement > 0) (**tableau 3**).

Tableau 3 : Rôle des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque de décès cardiovasculaire à 14 ans

	Risque relatif*	Risque relatif* [IC 95%]	Risque relatif* <i>p</i> -value	Test de Hosmer-Lemeshow <i>p</i> -value	C-statistique [IC 95%]	IDI(%)**	IDI** <i>p</i> -value
Score de Framingham (<10%/10-20%/>20%)	3.32	[1.83-6.04]	<0.001	0.176	0.76 [0.64-0.89]		
Score de Framingham (<10%/10-20%/>20%) Vitesse de l'onde de pouls [§] (Q4(≥ 10 m/s) vs Q1-Q3)	2.10 6.36	[1.21-3.63] [1.83-22.1]	0.008 0.004	0.303	0.79 [0.64-0.95]	3.81	0.001
Score de Framingham (<10%/10-20%/>20%) Pression pulsée (Q4(≥ 60 mmHg) vs Q1-Q3)	2.33 6.79	[1.34-4.07] [2.03-22.7]	0.003 0.002	0.351	0.81 [0.66-0.96]	4.99	<0.001
Score de Framingham (<10%/10-20%/>20%) Nombre de plaques ^{\$\$} (Q4(≥ 2) vs Q1-Q3)	2.42 3.83	[1.39-4.23] [1.13-13.0]	0.002 0.031	0.583	0.78 [0.63-0.93]	2.21	0.002
Score de Framingham (<10%/10-20%/>20%) Epaisseur Intima-Média ^{\$\$\$} (Q4(≥ 0.65 mm) vs Q1-Q3)	3.10 1.37	[1.71-5.59] [0.43-4.35]	<0.001 0.593				

* Risque relatif de mortalité cardiovasculaire en situation de risques compétitifs (Fine et al, 1995)

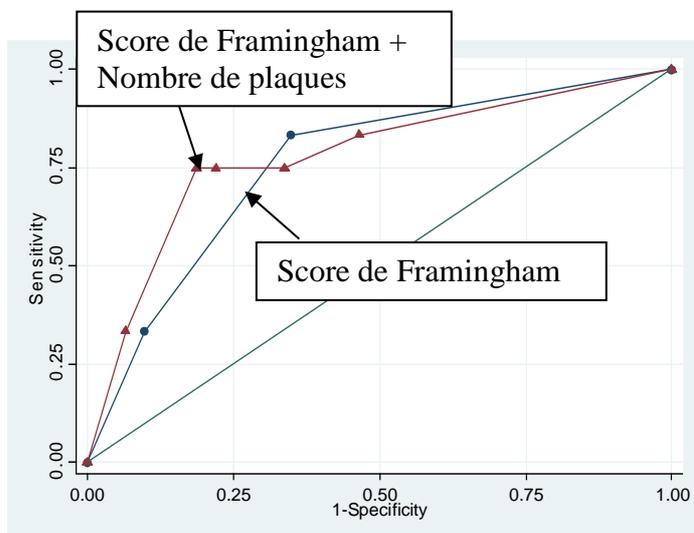
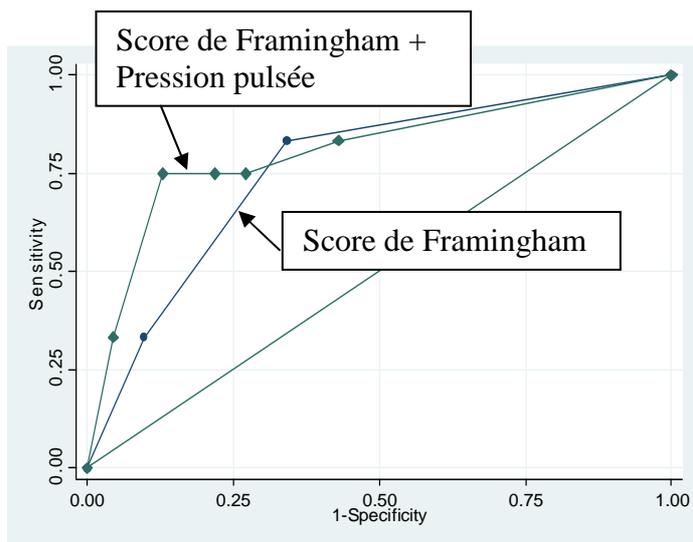
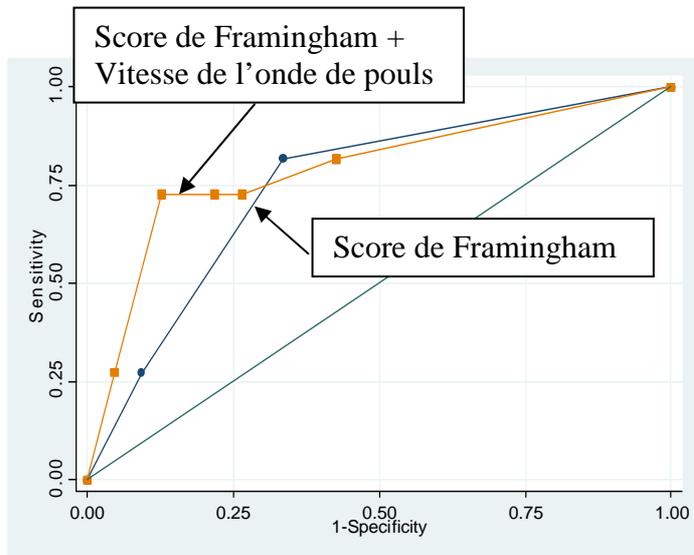
** Integrated Discrimination Improvement

§ Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale

\$\$ Nombre de plaques fémorales ou carotidiennes

\$\$\$ Epaisseur Intima-Média carotidienne

Figure 1: Comparaison de la C-statistique des différents modèles incluant les marqueurs vasculaires et le score de Framingham versus la C-statistique du modèle incluant exclusivement le score de Framingham



Le calcul du NRI est présenté sur la **figure 2**. Tout d'abord, nous avons comparé les capacités respectives, du score de Framingham seul et du modèle de prédiction incluant le score de Framingham et la vitesse de l'onde de pouls, à identifier les sujets qui vont et ceux qui ne vont pas développer un événement cardiovasculaire fatal pendant le suivi.

Les sujets ont été classés comme étant à risque cardiovasculaire bas, intermédiaire et haut selon le score de Framingham seul, puis selon le modèle combinant le score de Framingham et la vitesse de l'onde de pouls. Les sujets ont été considérés comme étant à risque cardiovasculaire bas, intermédiaire et haut lorsque le score de Framingham (mesurant le risque de décès ou d'évènement cardiovasculaire) était, respectivement, inférieur à 10%, compris entre 10 et 20% et supérieur à 20% ou lorsque le risque de décès cardiovasculaire prédit par le modèle (combinant score de Framingham et marqueur vasculaire) était respectivement, inférieur à 1%, compris entre 1 et 5% et supérieur à 5%. En effet le seuil de 20% du score de Framingham correspond à un risque de 5% de décès cardiovasculaire et de 15% d'évènement cardiovasculaire (De Backer et al., 2003). Les sujets non décédés d'une cause cardiovasculaire ont été considérés comme mieux classés lorsqu'ils étaient reclassés par le modèle dans la catégorie de risque de niveau inférieur et les sujets décédés d'une cause cardiovasculaire ont été considérés comme mieux classés lorsqu'ils étaient reclassés dans la

catégorie de risque de niveau supérieur (Pencina et al., 2008). On constate que 13% des personnes qui n'ont pas développé d'événement cardiovasculaire fatal ont été reclassés à tort par la combinaison score de Framingham et vitesse de l'onde de pouls. Cependant, la combinaison score de Framingham et vitesse de l'onde de pouls a amélioré le classement chez 45% des personnes décédées d'une cause cardiovasculaire, conduisant ainsi à un NRI de 32%. Ainsi, l'utilisation de la vitesse de l'onde de pouls dans le modèle de prédiction paraît améliorer la classification des sujets.

Lorsqu'on compare les capacités respectives, du score de Framingham seul et du modèle de prédiction incluant en plus la pression pulsée, on constate que 12% des personnes qui n'ont pas développé d'événement cardiovasculaire fatal ont été reclassés à tort par la combinaison score de Framingham et pression pulsée. Cependant, la combinaison score de Framingham et pression pulsée a amélioré le classement chez 42% des personnes décédées d'une cause cardiovasculaire, conduisant ainsi à un NRI de 30%. Ainsi, l'utilisation de la pression pulsée dans le modèle de prédiction paraît améliorer la classification des sujets.

Enfin, lorsqu'on compare les capacités respectives, du score de Framingham seul et du modèle de prédiction incluant en plus le nombre de plaques, on constate que 21% des personnes qui n'ont pas développé d'événement cardiovasculaire fatal ont été reclassés à tort

par la combinaison score de Framingham et nombre de plaques. Cependant, la combinaison score de Framingham et nombre de plaques a amélioré le classement chez 42% des personnes décédées d'une cause cardiovasculaire, conduisant ainsi à un NRI de 21%. Ainsi, de même que l'utilisation de la vitesse de l'onde de pouls ou de la pression pulsée, l'utilisation du nombre de plaques dans le modèle de prédiction paraît améliorer la classification des sujets.

Figure 2: Net Reclassification Improvement (NRI) selon les différents modèles de prédiction

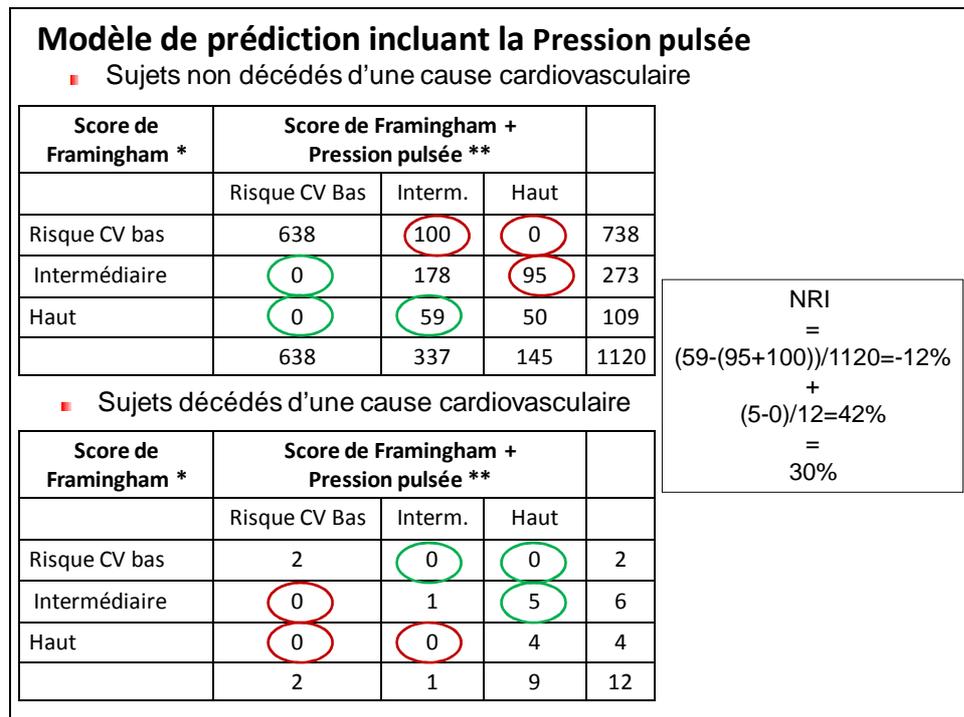
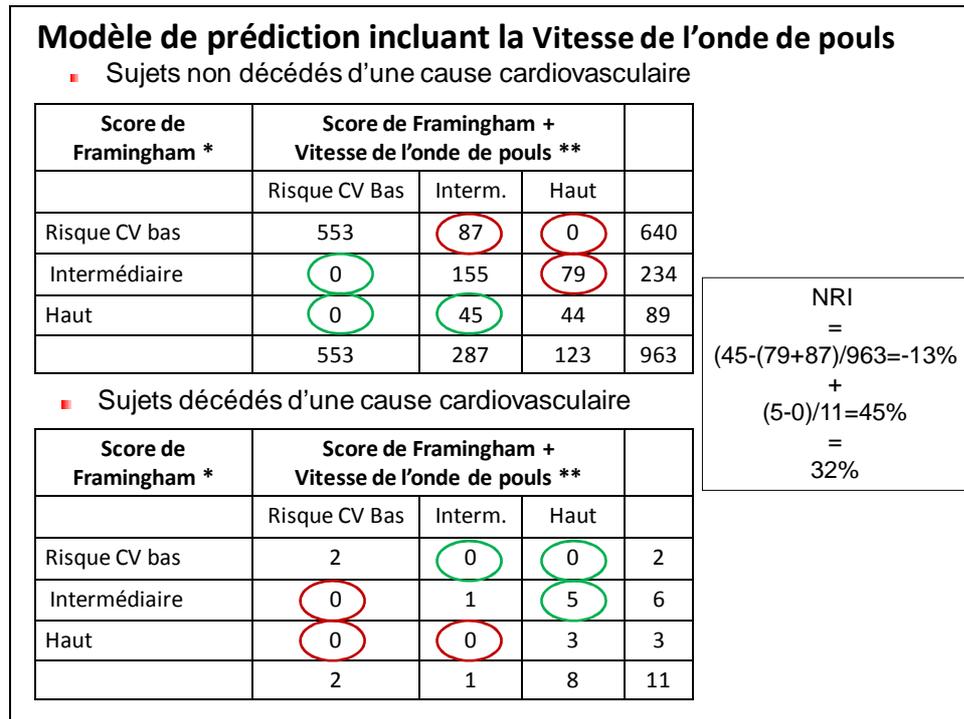


Figure 2 (suite) : Net Reclassification Improvement (NRI) selon les différents modèles de prédiction

Modèle de prédiction incluant le Nombre de plaques				
■ Sujets non décédés d'une cause cardiovasculaire				
Score de Framingham *	Score de Framingham + Nombre de plaques **			
	Risque CV Bas	Interm.	Haut	
Risque CV bas	518	114	0	632
Intermédiaire	0	124	118	242
Haut	0	32	63	95
	518	270	181	969
■ Sujets décédés d'une cause cardiovasculaire				
Score de Framingham *	Score de Framingham + Nombre de plaques **			
	Risque CV Bas	Interm.	Haut	
Risque CV bas	2	0	0	2
Intermédiaire	0	1	5	6
Haut	0	0	4	4
	2	1	9	12

NRI
= (32-(118+114))/969 = -21%
+ (5-0)/12 = 42%
= 21%

*les sujets ont été considérés comme étant à risque cardiovasculaire bas, intermédiaire et haut lorsque le score de Framingham (mesurant le risque de décès ou d'évènement cardiovasculaire) était, respectivement, inférieur à 10%, compris entre 10 et 20% et supérieur à 20%

** les sujets ont été considérés comme étant à risque cardiovasculaire bas, intermédiaire et haut lorsque le risque prédit de décès cardiovasculaire était respectivement, inférieur à 1%, compris entre 1 et 5% et supérieur à 5%

Discussion

Ainsi, la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, la pression pulsée et le nombre de plaques fémorales ou carotidiennes sont des déterminants significativement et indépendamment associés au risque de décès cardiovasculaire à 14 ans et paraissent être une piste d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire.

De nombreuses études ont montré que les marqueurs vasculaires sont des déterminants indépendants du risque cardiovasculaire, cependant, à notre connaissance, seulement trois ont évalué le rôle de ces marqueurs vasculaires dans la stratification du risque cardiovasculaire chez des sujets apparemment sains. L'équipe de Mattace (Mattace et al., 2006) a montré que l'ajout de la vitesse de l'onde de pouls aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques dans l'algorithme de prédiction du risque de maladie cardiovasculaire, améliorait significativement la C-statistique. D'autre part, dans le travail de l'équipe de Sehestedt (Sehestedt et al., 2010), un NRI de 9% a été observé en ajoutant des marqueurs d'atteinte vasculaire infra-clinique (la présence de plaques carotidiennes et la vitesse de l'onde de pouls) au SCORE européen (Conroy et al., 2003). D'autre part, l'équipe de Nambi (Nambi et al., 2010) a montré que l'épaisseur intima-media carotidienne ou la présence de plaques carotidiennes améliorait significativement la C-statistique du modèle de prédiction du risque de coronaropathie par

rapport aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques seuls. Ils ont également observé un NRI à 7% pour le modèle utilisant l'épaisseur intima-media plus les facteurs de risque cardiovasculaire classiques et 8% pour le modèle utilisant la présence de plaques carotidiennes. Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé l'épaisseur intima-media comme déterminant indépendamment associé au risque cardiovasculaire. Ceci peut être expliqué d'une part par le fait qu'il s'agit dans l'étude citée (Nambi et al., 2010) de modèles prédisant le risque d'évènement cardiovasculaire et que nous avons étudié le risque de décès cardiovasculaire. D'autre part, ceci peut être expliqué par le fait que notre étude repose sur l'échantillon toulousain, échantillon au faible risque cardiovasculaire des populations du sud de la France. En effet, les chiffres d'épaisseur intima-media retrouvés dans cet échantillon sont relativement bas. Moins de 1% (n=7/1132) de l'échantillon atteint le seuil de risque cardiovasculaire (épaisseur intima-media >0,9mm) proposé par les guidelines européennes sur la prise en charge des sujets souffrant d'hypertension artérielle (Graham et al., 2007). Ainsi nous avons été dans l'incapacité d'étudier le risque lié à une épaisseur intima media augmentée puisque la quasi-totalité de l'échantillon présentait une épaisseur intima media normale.

A notre connaissance, bien que plusieurs études (Benetos et al., 1998 ; Blacher et al., 2000 ; Chae et al., 1999 ; Franklin et al., 2001 ; Madhavan et al., 1994 ; Nawrot et al., 2004 ; Staessen et al., 2000 ; Verdecchia et al., 2001) aient montré que la pression pulsée était un déterminant significativement et indépendamment prédictif du risque cardiovasculaire et par voie de conséquence qu'il pourrait améliorer la prédiction et la stratification du risque cardiovasculaire, il n'existe pas d'étude ayant mesuré avec précision l'amélioration de la prédiction ou de la stratification du risque cardiovasculaire via l'utilisation de la pression pulsée en comparaison aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Ceci nous paraît regrettable dans le sens où ce marqueur vasculaire est particulièrement intéressant en prévention primaire du risque cardiovasculaire. En effet il s'agit d'une mesure simple, basée sur la différence entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique, mesures déjà réalisées en routine. Sur nos données, aucun des modèles présentés ne fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres dans l'amélioration de l'identification des sujets à haut risque. A noter que nous avons choisi de n'ajouter qu'un seul marqueur vasculaire au modèle de prédiction basé sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, dans l'optique d'un dépistage des sujets apparemment sains à haut risque cardiovasculaire qui soit coût-efficace.

Nous avons choisi d'étudier l'amélioration de la stratification du risque cardiovasculaire issue du score de Framingham pour plusieurs raisons. Tout d'abord, bien qu'il existe de nombreuses formules de risque, la formule de risque de Framingham reste la plus utilisée au monde. D'autre part bien qu'il soit unanimement recommandé (Grundy et al., 2004 ; Adult Treatment Panel III, 2001 ; Graham et al., 2007 ; AFSSAPS, 2006; HAS, 2005 et 2010) d'utiliser une formule de risque dans l'identification des sujets à haut risque et que la formule issue du projet européen SCORE (Conroy et al., 2003) soit recommandée par la société européenne de cardiologie (Graham et al., 2007), aucun consensus n'existe en France sur la formule à utiliser. A noter que nous avons conduit le même type d'analyse avec le SCORE européen (Conroy et al., 2003) et que les résultats étaient sensiblement les mêmes que ceux présentés. Cependant, étant donné que ce SCORE exclu les sujets diabétiques et que nous souhaitons inclure cette population dans notre analyse, nous avons préféré utiliser le score de Framingham.

Nous avons considéré que les sujets étaient à risque cardiovasculaire bas, intermédiaire et haut lorsque le score de Framingham (prédisant le risque de décès ou d'évènement cardiovasculaire) était, respectivement, inférieur à 10%, compris entre 10 et 20% et supérieur à 20% ou lorsque le risque prédit de décès cardiovasculaire était respectivement, inférieur à

1%, compris entre 1 et 5% et supérieur à 5% comme uniformément recommandé dans les guidelines (De Backer et al., 2003 and Catapano et al., 2011). En effet, il s'agissait d'améliorer l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire, qu'ils le soient du fait de leur risque de décès cardiovasculaire ou de leur risque cumulé d'évènement ou de décès cardiovasculaire. D'autre part, le score de Framingham prédit à la fois le risque d'évènement coronaire fatal et non fatal ; et le risque de 20% identifiant les sujets à haut risque peut être subdivisé en deux: 15% de risque d'évènement coronarien non fatal et 5% d'évènement coronarien fatal (De Backer et al., 2003).

Notons que l'ajout des marqueurs vasculaires dans les modèles de prédiction majore le sur-risque prédit par le score de Framingham chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (non décédés sur la période de suivi). En effet, toute la difficulté de l'ajout de nouveaux marqueurs dans les modèles de prédiction du risque cardiovasculaire repose sur l'amélioration de la sensibilité de l'outil sans trop pénaliser la spécificité qui va de pair avec l'amélioration de la sensibilité. Nos résultats montrent que l'ajout des marqueurs vasculaires s'accompagne d'une augmentation de sensibilité non compensée par la dégradation de la spécificité (IDI significativement supérieurs à 0). A noter, que nous avons choisi de considérer que les faux positifs étaient tout autant problématiques que les faux négatifs. L'intégration d'un facteur de

coût privilégiant la diminution des faux négatifs par rapport à l'augmentation des faux positifs constitue un autre axe d'évaluation de l'amélioration des qualités pronostiques de nouveaux marqueurs qu'il serait particulièrement intéressant d'étudier.

Cette étude présente plusieurs limites qu'il faut aborder. Tout d'abord les résultats sont basés sur de petits effectifs de décès cardiovasculaires (N=12) et ne peuvent donc constituer qu'un premier travail qu'il faudra confirmer sur des effectifs plus importants. Cependant malgré ce petit effectif, les résultats présentés sont franchement significatifs et nous ont donc paru valorisables.

D'autre part, notre analyse est basée sur l'échantillon toulousain qui constitue une population particulière (à bas risque cardiovasculaire) par rapport au reste de la population française et européenne. Ainsi la généralisation de ces résultats au reste de la France ou à l'Europe paraît difficile. Cependant, étant donné le faible risque cardiovasculaire de notre population d'étude, nous pouvons nous attendre à un effet plus marqué des marqueurs vasculaires et donc à un apport plus important de ces marqueurs dans l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire en population générale française ou européenne.

Enfin, notre étude a reposé sur les informations colligées sur les certificats de décès pour lesquels il est connu que la qualité peut être hétérogène, car dépendante du praticien qui remplit le certificat. Afin de minimiser ce biais toutes les causes de décès mentionnées sur le certificat ont été évaluées par un comité de 4 médecins afin d'identifier la cause de décès la plus probable.

Ainsi, les marqueurs vasculaires paraissent être une piste d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire en population générale apparemment en bonne santé. Le dépistage des sujets à haut risque cardiovasculaire permet de poser l'indication d'une prise en charge agressive des facteurs de risque cardiovasculaire. D'autre part, la connaissance du niveau de risque global d'un individu asymptomatique sur le plan cardiovasculaire pourra orienter le clinicien vers la recherche d'une cardiopathie ischémique silencieuse et justifier la réalisation d'examens spécifiques plus risqués et plus coûteux. En effet, les référentiels (Greenland et al., 2010) recommandent de réaliser une épreuve d'effort chez les sujets à risque cardiovasculaire intermédiaire et une imagerie de la perfusion myocardique (par scintigraphie par exemple) chez les sujets à haut risque cardiovasculaire.

La mesure de la pression pulsée, indicateur simple basé sur des mesures déjà pratiquées en routine (différence entre pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique),

apparaît particulièrement intéressante dans une démarche coût-efficace d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque. Des études aux effectifs plus conséquents et sur des populations à plus haut risque cardiovasculaire restent nécessaires pour valider nos résultats.

**Chapitre 3 : L'analyse du risque de mortalité par cancer
selon la prise d'hypolipémiants et le taux des lipoprotéines**

Nous venons de proposer deux pistes d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire. En effet, cette identification doit être la plus fiable possible puisqu'elle va impliquer la mise en place, chez des sujets sains, d'un traitement préventif (essentiellement hypolipémiant, hypotenseur et/ou hypoglycémiant). Nous nous sommes donc intéressé par la suite à la sécurité d'utilisation de certains de ces traitements préventifs sur le long terme en population générale. Nous débuterons ici par la présentation des résultats de l'analyse du risque de mortalité par cancer à 10 ans lié à la prise d'hypolipémiants et au niveau de lipoprotéines. Nous avons choisi de nous intéresser au risque de décès spécifique par cancer car dans une étude récente réalisée par notre équipe (Gardette et al., 2009) nous avons mis en évidence une diminution significative du risque de décès toutes causes chez des sujets d'âge moyen traités par hypolipémiants. Ces résultats étant plutôt rassurants, nous avons souhaité étudier spécifiquement la sécurité d'emploi des hypolipémiants face au risque de cancer, première cause de décès de notre tranche d'âge d'étude (35-64 ans). En effet, bien que plusieurs méta-analyses portant sur des essais randomisés n'aient pas démontré de sur-risque de cancer chez les sujets traités par hypolipémiant (Browning et al., 2007 ; Brugts et al., 2009 ; Dale et al., 2006 ; Saha et al., 2007 ; Alawi et al., 2008), le suivi organisé dans ces essais n'excédait pas 5 ans alors que le risque de cancer doit être exploré sur le plus long

terme et dans des conditions réelles d'utilisation. Nous proposons donc d'évaluer le risque de mortalité par cancer à long terme (à 10 ans) sur une population non expérimentale (la population générale française âgée de 35 à 64 ans), selon l'exposition aux hypolipémiants et aux taux sanguins des lipoprotéines.

Résultats

La description de la population d'étude

Cinquante sujets ayant des antécédents personnels de cancer à l'inclusion ont été exclus de l'analyse. D'autre part, 91 participants présentaient des données manquantes concernant les mesures biologiques (soit parce qu'ils avaient refusé le prélèvement sanguin, soit parce qu'ils n'étaient pas à jeun lors de la visite d'inclusion, soit parce que les mesures n'ont pu être faites pour des raisons techniques) et ont également été exclus, conduisant à un échantillon de 3262 personnes (1090 à Lille, 1001 à Strasbourg, et 1171 à Toulouse) âgées de 35 à 64 ans.

Le **tableau 1** décrit les principales caractéristiques de l'échantillon d'étude en fonction de l'exposition au traitement hypolipémiant. L'échantillon comprenait 64% de sujets normolipidémiques, 25% de sujets dyslipidémiques non traités et 11% de sujets dyslipidémiques traités par hypolipémiant (4% par statine, 6% par fibrate et 1% par d'autres médicaments hypolipémiants). Un âge avancé ($p < 0,001$), le sexe masculin ($p = 0,017$), un bas niveau d'éducation ($p < 0,001$), le tabagisme (fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 3 ans) ($p = 0,002$), un indice de masse corporelle élevé, des antécédents de maladie cardiovasculaire, la prise d'un traitement antihypertenseur, le diabète (glycémie à jeun $> 7 \text{ mmol/l}$ ($1,26 \text{ g/l}$) ou sujets traités), un taux élevé de cholestérol total, de non HDL-

cholestérol ou de triglycérides ($p < 0,001$), et un faible taux de HDL-cholestérol ($p = 0,033$), étaient significativement associés à une probabilité accrue de prise d'hypolipémiants.

Entre l'inclusion et 2006, 177 décès ont été enregistrés dont 78 étaient dus à un cancer (20 cancers des poumons ou des Voies Aéro-Digestives Supérieures; 15 du tractus digestif; 13 du sein, des organes génitaux ou des voies urinaires; 11 du foie, de la vésicule biliaire ou du pancréas; 7 cancers hématologiques et 12 d'autre localisation).

Le **tableau 2** décrit les principales caractéristiques des participants décédés d'un cancer et des participants non décédés d'un cancer. Le lieu d'habitation ($p = 0,009$), l'âge, le sexe masculin ($p < 0,001$), un bas niveau d'éducation ($p = 0,028$), le tabagisme ($p < 0,001$), la consommation d'alcool ($p = 0,004$), le diabète ($p = 0,002$), un faible taux de cholestérol total ($p = 0,019$), de HDL- ou de non HDL-cholestérol ($p = 0,012$ et $p < 0,001$, respectivement), des triglycérides, des GGT ou un VGM élevés ($p < 0,001$) étaient significativement associés au risque de décès par cancer.

Le taux de mortalité par cancer a atteint 4% chez les personnes ayant spontanément (sans traitement hypolipémiant) un faible taux de non-HDL cholestérol [$< 3,5$ mmol/L (1,35 g/l)], 2% chez les personnes non traitées ayant un taux de non-HDL cholestérol $\geq 3,5$ mmol/L, tandis que le taux était de 0% et 1% chez les personnes traitées présentant ou non un taux

faible de non-HDL-cholestérol ($p = 0,020$). Parmi les personnes ayant un faible taux de non HDL-cholestérol, 94% (600/640) n'étaient pas traitées alors que ce pourcentage était de 88% (2295/2622) chez les sujets ayant un taux élevé de non HDL-cholestérol ($p < 0,001$). Le taux moyen de non HDL-cholestérol chez les participants ayant de faibles valeurs [$< 3,5$ mmol/L (1,35 g/l)] était de 2,97 mmol/L (1,15 g/l) chez les personnes non traitées et 3,13 mmol/L (1,21 g/l) chez ceux sous hypolipémiant ($p = 0,007$).

Tableau 1 : Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude en fonction de l'exposition au traitement hypolipémiant

	Total	Exposés aux hypolipémiants	Non exposés aux hypolipémiants	<i>p</i> -value
	N=3262	N=367	N=2895	
Lille, N (%)	1090 (33%)	129 (35%)	961 (33%)	0.617
Strasbourg, N (%)	1001 (31%)	105 (29%)	896 (31%)	
Toulouse, N (%)	1171 (36%)	133 (36%)	1038 (36%)	
Age (années), moyenne (± ET)	50.4 (± 8.3)	56.2 (± 7.2)	49.7 (± 8.2)	< 0.001
Hommes, N (%)	1657 (51%)	208 (57%)	1449 (50%)	0.017
Niveau d'étude ≥ Baccalauréat, N (%)	1090 (33%)	92 (25%)	998 (34%)	< 0.001
Tabac, N (%)	969 (30%)	83 (23%)	886 (31%)	0.002
Pas de consommation d'alcool, N (%)	850 (26%)	92 (25%)	758 (26%)	0.279
Consommation d'alcool ≤ 30 g/j pour les hommes et ≤ 20 g/j pour les femmes, N (%)	1044 (44%)	153 (42%)	1291 (45%)	
Consommation d'alcool > 30 g/j pour les hommes et > 20 g/j pour les femmes, N (%)	968 (30%)	122 (33%)	846 (29%)	
Pas d'activité physique régulière, N (%)	719 (22%)	81 (22%)	638 (22%)	0.946
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	1602 (49%)	184 (50%)	1418 (49%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	571 (18%)	63 (17%)	508 (18%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	365 (11%)	38 (11%)	327 (11%)	
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (± ET)	26.3 (± 4.6)	27.9 (± 4.5)	26.1 (± 4.6)	< 0.001
ATCD de pathologies cardiovasculaires*	120 (4%)	50 (14%)	70 (2%)	< 0.001
Traitement anti-hypertenseur, N (%)	497 (15%)	133 (36%)	364 (13%)	< 0.001
Diabète, N (%)	215 (7%)	51 (14%)	164 (6%)	< 0.001
Cholestérol total (mmol/L), moyenne (± ET)	5.9 (± 1.1)	6.1 (± 1.1)	5.9 (± 1.1)	< 0.001
Non HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)**	4.4 (± 1.1)	4.7 (± 1.1)	4.4 (± 1.1)	< 0.001
HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)**	1.5 (± 0.4)	1.4 (± 0.4)	1.5 (± 0.4)	0.033
Triglycérides (mmol/L), moyenne (± ET)***	1.3 (± 0.9)	1.5 (± 1.0)	1.3 (± 0.9)	< 0.001

ET: Ecart-Type; * Antécédents d'insuffisance cardiaque chronique, de cardiopathies ischémiques, de maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, d'athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs;

** Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l; *** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l.

Tableau 2: Principales caractéristiques des participants décédés d'un cancer et non décédés d'un cancer

	Non décédés d'un cancer	Décédés d'un cancer	<i>p</i> -value
	N=3184	N=78	
Lille, N (%)	1052 (33%)	38 (49%)	0.009
Strasbourg, N (%)	986 (31%)	15 (19%)	
Toulouse, N (%)	1146 (36%)	25 (32%)	
Age (années), moyenne (\pm ET)	50.3 (\pm 8.3)	54.7 (\pm 7.3)	< 0.001
Hommes, N (%)	1597 (50%)	60 (77%)	< 0.001
Niveau d'étude \geq Baccalauréat, N (%)	1073 (34%)	17 (22%)	0.028
Tabac, N (%)	929 (29%)	40 (51%)	< 0.001
Pas de consommation d'alcool, N (%)	837 (26%)	13 (17%)	0.004
Consommation d'alcool \leq 30 g/j pour les hommes et \leq 20 g/j pour les femmes, N (%)	1415 (45%)	29 (37%)	
Consommation d'alcool > 30 g/j pour les hommes et > 20 g/j pour les femmes, N (%)	932 (29%)	36 (46%)	
Pas d'activité physique régulière, N (%)	701 (22%)	18 (23%)	0.127
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	1564 (49%)	38 (49%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	563 (18%)	8 (10%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	351 (11%)	14 (18%)	
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (\pm ET)	26.3 (\pm 4.6)	26.5 (\pm 4.7)	0.602
ATCD de pathologies cardiovasculaires*	116 (4%)	4 (5%)	0.533
Traitement anti-hypertenseur, N (%)	484 (15%)	13 (17%)	0.722
Diabète, N (%)	203 (6%)	12 (15%)	0.002

ET: Ecart-Type

* Antécédents d'insuffisance cardiaque chronique, de cardiopathies ischémiques, de maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, d'athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs

Tableau 2 (suite): Principales caractéristiques des participants décédés d'un cancer et non décédés d'un cancer

	Non Décédés d'un cancer	Décédés d'un cancer	<i>p</i> -value
	N=3184	N=78	
Normolipidémie**, N (%)	2018 (63%)	55 (71%)	0.193
Dyslipidémie non traitée***, N (%)	803 (25%)	19 (24%)	
Traitement hypolipédiant, N (%)	363 (11%)	4 (5%)	
Statines, N (%)	133 (4%)	2 (3%)	
Fibrates, N (%)	198 (6%)	1 (1%)	
Autres, N (%)	32 (1%)	1 (1%)	
Cholestérol total (mmol/L), moyenne (± ET)****	5.9 (± 1.1)	5.7 (± 1.3)	0.019
Non HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)****	4.4 (± 1.1)	4.3 (± 1.2)	0.151
Non HDL-cholestérol < 3.5 mmol/L (sans traitement hypolipédiant), N (%)	576 (18%)	24 (31%)	0.020
Non HDL-cholestérol < 3.5 mmol/L (avec traitement hypolipédiant), N (%)	40 (1%)	0 (0%)	
Non HDL-cholestérol ≥ 3.5 mmol/L (sans traitement hypolipédiant), N (%)	2245 (71%)	50 (64%)	
Non HDL-cholestérol ≥ 3.5 mmol/L (avec traitement hypolipédiant), N (%)	323 (10%)	4 (5%)	
HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)****	1.5 (± 0.4)	1.4 (± 0.5)	0.017
HDL-cholestérol < 0.90 mmol/L, N (%)	200 (6%)	16 (21%)	< 0.001
Triglycérides (mmol/L), moyenne (± ET)*****	1.3 (± 0.9)	1.4 (± 0.8)	< 0.001
Gamma-glutamyl transpeptidase (UI/L), moyenne (± ET)	53.6 (± 71.0)	90.6 (± 132.2)	< 0.001
Volume globulaire moyen (µm ³), moyenne (± ET)	90.6 (± 4.5)	93.2 (± 5.4)	< 0.001
GGT < 60 UI/L et VGM < 95 µm ³ , N (%)	2119 (67%)	31 (40%)	< 0.001
GGT ≥ 60 UI/L ou VGM ≥ 95 µm ³ , N (%)	889 (28%)	30 (38%)	
GGT ≥ 60 UI/L et VGM ≥ 95 µm ³ , N (%)	176 (5%)	17 (22%)	

ET: Ecart-Type

** Cholestérol total < 6.5 mmol/L (2.5 g/l) et triglycérides < 3.5 mmol/L (3.1 g/l), sans traitement hypolipédiant

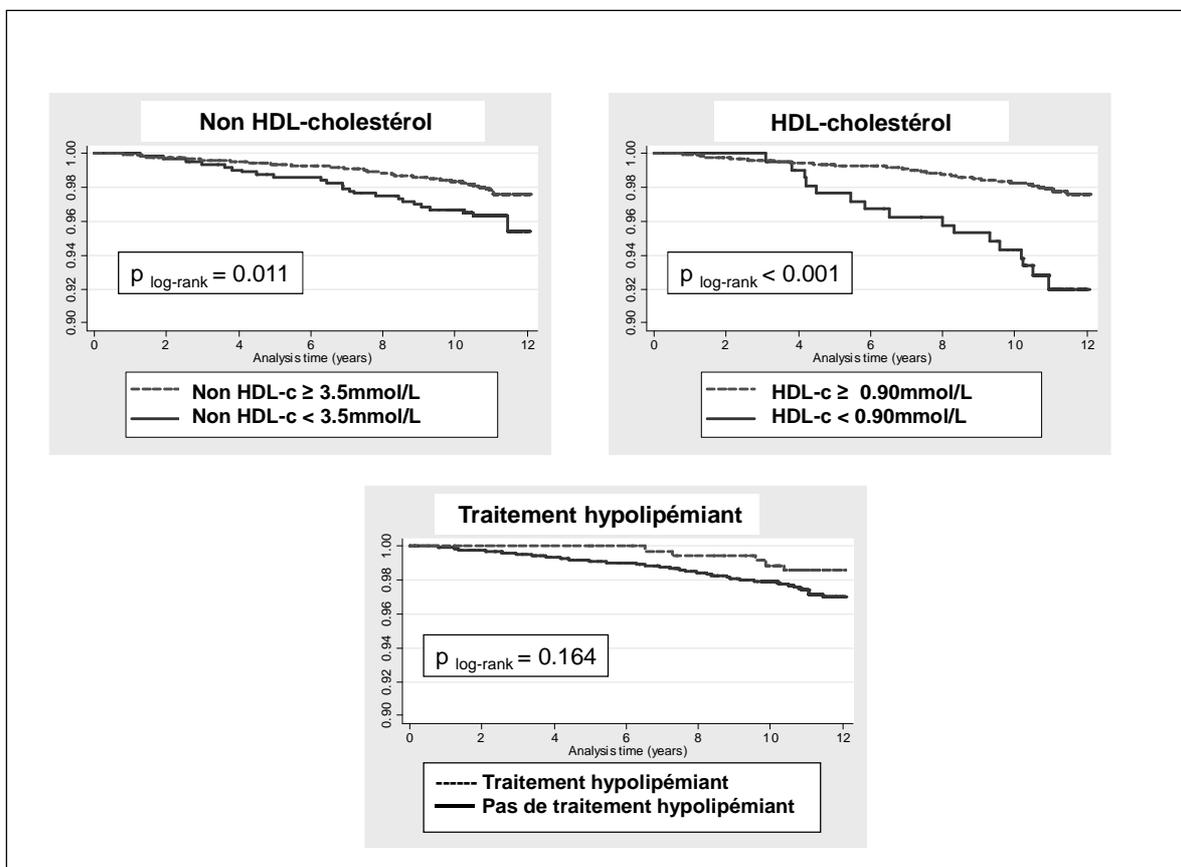
*** Cholestérol total ≥ 6.5 mmol/L (2.5 g/l) ou triglycérides ≥ 3.5 mmol/L (3.1 g/l)

**** Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l; ***** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l.

L'analyse de survie

La durée médiane de suivi était de 10,8 ans (7,4 ans chez les sujets décédés de cancer au cours de la période d'étude). La **figure 1** montre les courbes de Kaplan-Meier pour la mortalité par cancer. La mortalité par cancer était significativement plus élevée chez les sujets ayant un taux de non HDL- ou de HDL-cholestérol faible ($p = 0,011$ et $p < 0,001$, respectivement), et tendait à être plus faible chez les sujets sous hypolipémiant par rapport aux sujets non traités ($p = 0,164$).

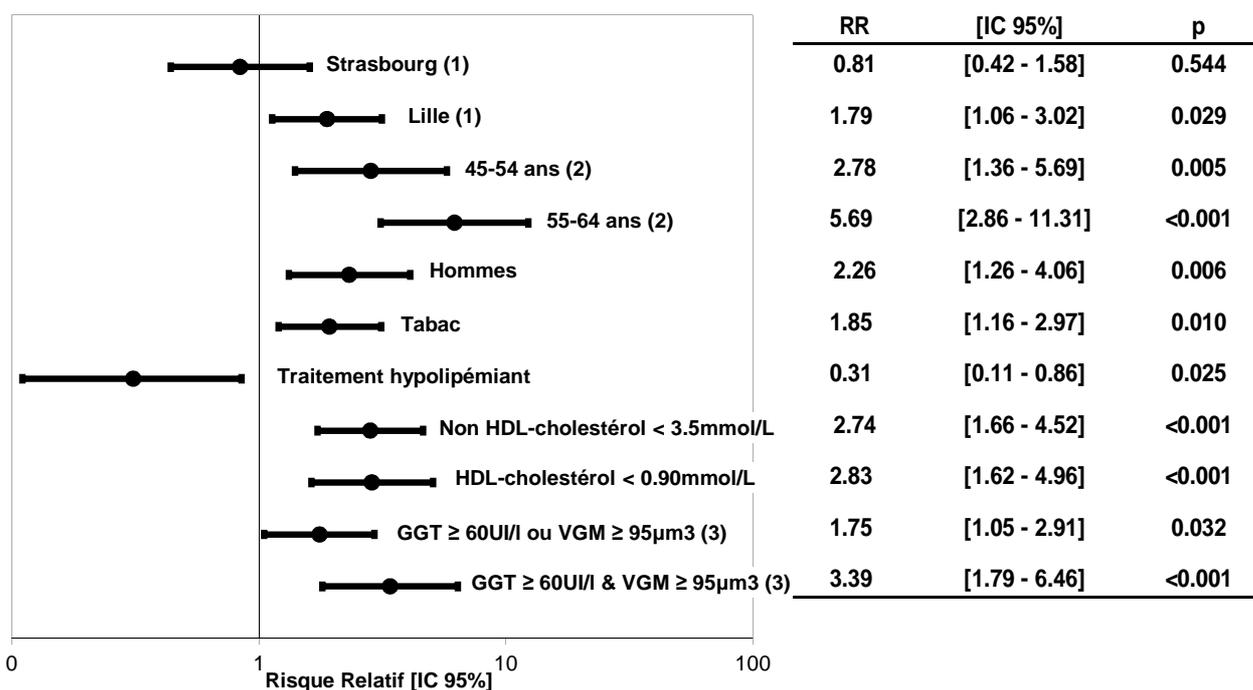
Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier (mortalité par cancer)



Note : 3,5 mmol/L de non HDL-cholestérol = 1,35 g/l et 0,90 mmol/L de HDL-cholestérol = 0,35 g/l

La **figure 2** montre les variables indépendamment et significativement associées à la mortalité par cancer à 10 ans (en prenant en compte que les décès d'une cause non cancéreuse représentent des risques compétitifs du risque de décès par cancer). Après ajustement sur le centre, l'âge, le sexe, le tabagisme, les GGT et le VGM, le risque relatif (RR) de mortalité par cancer chez les sujets ayant un non HDL-cholestérol $< 3,5$ mmol/L (1,35 g/L) et chez ceux ayant un HDL-cholestérol $< 0,90$ mmol/L (0,35g/L) était de 2,74 [IC 95%: 1,66 à 4,52] ($p < 0,001$) et 2,83 [1,62 à 4.96] ($p < 0,001$), respectivement. Le RR ajusté de mortalité par cancer était de 0,31 [0,11 à 0,86] ($p = 0,025$) chez les personnes sous hypolipémiant par rapport aux sujets non traités. Aucune des interactions de premier ordre entre les variables indépendantes n'était significative.

Figure 2: Déterminants indépendamment associés au risque de mortalité par cancer à 10 ans (Proportional subdistribution hazard model)



RR : Risque Relatif ; IC: Intervalle de Confiance ; 3,5 mmol/L de non HDL-cholestérol = 1,35 g/l ; 0,90 mmol/L de HDL-cholestérol = 0,35 g/l

(1) Référence: Toulouse ; (2) Référence: 35-44 ans ; (3) Référence: GGT < 60 UI/L et VGM < 95 µm³

Les variables initialement introduites dans le modèle multivarié sont la prise d'un traitement hypolipémiant, le taux des lipoprotéines, le lieu d'habitation, l'âge, le genre, le niveau d'éducation, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, l'indice de masse corporelle, les ATCD de pathologies cardiovasculaires, la prise d'un traitement anti-hypertenseur, l'existence d'un diabète, les GGT et le VGM (à l'inclusion).

Le RR ajusté de mortalité par cancer en fonction de l'exposition aux hypolipémiants devient significatif après 8 années de suivi. L'exclusion des cas survenant dans les 5 premières années de suivi (N = 23) ne change pas les résultats. Le remplacement du non-HDL cholestérol par le LDL-cholestérol dans le modèle multivarié a conduit à des résultats très semblables: le RR ajusté de mortalité par cancer chez les sujets ayant un LDL-cholestérol <2,5 mmol/L (1 g/L) par rapport à ceux ayant des valeurs supérieures était de 2,52 [1,43 à 4,46] (p = 0,001).

L'analyse utilisant la méthode du score de propension

Le score de propension à recevoir un traitement hypolipémiant a inclus des variables démographiques et socio-économiques (centre, âge, sexe, niveau d'éducation, activité professionnelle et impôt sur le revenu), les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hypertension, non HDL- et HDL-cholestérol, antécédents familiaux d'infarctus du myocarde prématurés (avant l'âge de 55 ans chez le père et de 65 ans chez la mère), obésité, activité physique), les GGT et le VGM (en tant que marqueurs de la consommation d'alcool), et les antécédents personnels de maladie chronique grave (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique chronique ou cirrhose). La C-statistique pour le modèle de régression logistique évaluant le score de propension était de 0,78 [IC 95%: 0,75 à 0,80] et la statistique du test de Hosmer-Lemeshow a atteint 0,96.

Le **tableau 3** présente le RR ajusté de mortalité par cancer chez les sujets sous traitement hypolipémiant par rapport aux sujets non traités, en tenant compte du score de propension. Le RR ajusté des sujets sous traitement hypolipémiant était de 0,31 [0,11 - 0,86] ($p = 0,025$) et 0,32 [0,12 - 0,89] ($p = 0,029$) avant et après ajustement sur le score de propension. Il était de 0,24 [0,06 - 0,95] ($p = 0,043$) dans le sous-échantillon apparié sur le score de propension.

Tableau 3: Risques relatifs ajustés de décès par cancer chez les sujets traités par hypolipémiants vs les sujets non traités, selon la méthode du propensity score.

	Risque Relatif	[IC 95%]	<i>p</i>-value
Modèle final* (N=3262)	0.31	[0.11-0.86]	0.025
Modèle final* ajusté sur le propensity score (N=3262)	0.32	[0.12-0.89]	0.029
Modèle final* dans le sous-échantillon de sujets appariés sur le propensity score (N=698)	0.24	[0.06-0.95]	0.043

IC: Intervalle de Confiance

* Ajusté sur le centre, l'âge, le genre, le statut tabagique, les GGT et le VGM, le non HDL- et le HDL-cholestérol.

Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que le centre, l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, des GGT et un VGM élevés, un faible taux de HDL- et de non HDL-cholestérol étaient significativement associés à la mortalité par cancer, alors que l'exposition aux traitements hypolipémiants était associée à un risque plus faible de décès par cancer.

Chez les personnes âgées de 35 à 64 ans, les décès par cancer sont principalement pulmonaires et des voies aéro-digestives supérieures (Aouba et al., 2007). A côté de l'âge et du sexe, les facteurs de risque principaux de ces cancers sont le tabagisme et la consommation d'alcool (Danaei et al., 2005). Nous avons trouvé que l'âge, le sexe, le tabagisme, des GGT et un VGM élevés étaient significativement et indépendamment associés à la mortalité par cancer. Ceci est en accord avec les facteurs de risque connus. Nous avons également constaté des taux plus élevés de décès par cancer chez les personnes qui déclarent boire régulièrement de l'alcool, bien que ce résultat ne soit pas significatif en analyse multivariée. Nous avons créé une variable combinant GGT et VGM afin d'obtenir un marqueur plus objectif de la consommation élevée d'alcool que les données déclarées qui, souvent, minimisent la consommation d'alcool (Lemmens et al., 1992). Par ailleurs, l'élévation combinée des GGT et du VGM permet de mieux identifier les personnes chez

lesquelles l'alcool a un effet délétère sur la fonction hépatique (Conigrave et al., 2003) et qui pourraient donc être plus particulièrement susceptibles de développer un cancer.

Des études cas-témoins ont montré que le LDL et le HDL-cholestérol étaient réduits chez les cas de cancer par rapport aux sujets témoins (Fiorenza et al., 2000 ; Muntoni et al., 2009), cependant aucune relation de causalité n'a pu être établie, l'abaissement du cholestérol étant possiblement une conséquence de la tumeur. Des études observationnelles prospectives ont suggéré une association entre un taux de cholestérol total faible et la mortalité par cancer, cependant les sous-fractions différentes du cholestérol n'ont généralement pas été étudiées dans ces cohortes assez anciennes, bien que l'impact du LDL- et du HDL-cholestérol sur le risque de cancer puisse être différent (Eichholzer et al., 2000 ; Jacobs et al., 1992 ; Law et al., 1991). Nous avons trouvé un risque accru de décès par cancer chez les sujets ayant un HDL-cholestérol inférieur à 0,90 mmol/L (0,35 g/L) ($p < 0,001$), comme décrit dans l'étude ARIC, dans laquelle une modeste association avait été observée entre des taux plasmatiques faibles de HDL-cholestérol et l'incidence de cancers du poumon (Kucharska-Newton et al., 2008). Une méta-analyse basée sur des essais contrôlés randomisés a également montré une association inverse significative ($p < 0,001$) entre le HDL-cholestérol et le risque de cancer

incident indépendamment du LDL-cholestérol, de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du diabète, du sexe, et du tabagisme (Jafri et al., 2010). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'impact délétère potentiel de faibles niveaux de HDL-cholestérol sur la pathologie cancéreuse. Ces hypothèses sont basées sur le rôle du HDL-cholestérol dans les mécanismes antioxydants, dans la modulation de la production de cytokines, le blocage de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire (Von Eckardstein et al., 2005). Ainsi, un faible taux de HDL-cholestérol pourrait favoriser la survenue d'un cancer, en plus d'augmenter le risque cardiovasculaire. Augmenter le HDL-cholestérol pourrait donc réduire ces deux risques.

D'un point de vue clinique, la question clé repose sur le LDL- et le non HDL-cholestérol. Il s'agit d'évaluer si un taux plasmatique faible de cholestérol pourrait être nuisible, en particulier en ce qui concerne le risque de cancer. Dans notre modèle, nous avons considéré le non-HDL cholestérol comme témoin des lipoprotéines athérogènes. Remplacer le non HDL- par le LDL-cholestérol conduit à des résultats similaires: un faible taux de LDL-cholestérol était significativement associé à une mortalité augmentée par cancer ($p = 0,001$). Les données des essais cliniques sur les traitements hypolipémiants publiées à ce jour ne sont

pas inquiétantes : elles ne révèlent aucun signal alarmant concernant la sécurité de ces médicaments (Browning et al., 2007 ; Brugts et al., 2009 ; Dale et al., 2006 ; Saha et al., 2007). En particulier, une méta-analyse portant sur des essais contrôlés randomisés n'a révélé aucun effet délétère des statines sur le risque de cancer, malgré la baisse du taux de LDL-cholestérol dans le bras traité par statine par rapport au bras placebo (Alawi et al., 2008). D'autre part, deux analyses très récentes portant sur des études observationnelles, l'une menée chez des patients âgés suédois en post-infarctus et l'autre en population générale britannique, ont trouvé qu'un traitement par statine était associé à une diminution de la mortalité toutes causes et cardio-vasculaire sans augmenter le risque de développer un cancer (Gränsbo et al., 2010 ; Hippisley-Cox et al., 2010).

Nos résultats apportent des informations supplémentaires en considérant un modèle prenant en compte à la fois le taux de cholestérol et la prise d'hypolipémiant. Nous avons trouvé une probabilité accrue de mortalité par cancer associée à de faibles taux de non HDL-cholestérol, mais une diminution du risque chez les sujets sous hypolipémiant (le RR ajusté de mortalité totale chez les utilisateurs par rapport aux non utilisateurs d'hypolipémiant était également inférieur à 1, bien qu'il ne soit pas significatif). Le fait qu'aucun décès ne soit

survenu parmi les personnes sous hypolipémiant ayant un faible taux de non HDL-cholestérol, a rendu impossible l'introduction d'un terme d'interaction (utilisation d'hypolipémiant x taux de cholestérol) dans le modèle multivarié. Cette stratégie nous aurait permis de statuer sur la question de la différence entre les sujets ayant un taux de cholestérol spontanément bas et ceux ayant un taux de cholestérol abaissé secondairement à la prise d'un traitement hypolipémiant. Cependant, dans notre étude, les sujets ayant un faible taux de non HDL-cholestérol [$<3,5$ mmol/L (1,35 g/L)] étaient principalement des sujets non traités (94%). Ils reflétaient donc principalement les personnes ayant un cholestérol spontanément bas, ce qui semblerait être une situation totalement différente de celle d'avoir un cholestérol réduit secondairement à la prise d'un traitement hypolipémiant. En effet, un taux de cholestérol plasmatique faible pourrait être un simple marqueur de situations pro-carcinogènes sans avoir en soi un impact direct sur le développement du cancer. D'autre part, un effet anti-tumoral des traitements hypolipémiants pourrait exister, et contrebalancer l'impact délétère d'un faible taux de cholestérol. En particulier, en inhibant l'hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A (HMG CoA) réductase, les statines peuvent réduire la synthèse de divers produits issus du mévalonate et impliqués dans des processus cellulaires (tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose) (Sleijfer et al., 2005). Enfin, la

diminution du risque de décès par cancer observée chez les sujets sous traitement hypolipémiant pourrait également être la conséquence d'une augmentation du risque de décès cardiovasculaire, étant donné que les sujets sous traitement hypolipémiant sont à plus haut risque cardiovasculaire (le taux cumulé de décès d'origine cardiovasculaire a été de 2,7% chez les sujets sous traitement hypolipémiant et de 1,2 % chez les sujets non traités).

Cette étude comporte certaines limites. Premièrement, du fait d'un schéma d'étude observationnel, des différences initiales entre les sujets traités et non traités ont pu exister et persister malgré un ajustement large. D'autre part, la possibilité que les sujets traités puissent bénéficier d'une meilleure prise en charge préventive du fait d'un suivi médical plus régulier en rapport avec la prescription d'hypolipémiant, ne peut être totalement exclue. Une étude observationnelle récente menée chez près de 150 000 Nord-américains, a montré que les patients sous statines étaient en meilleure santé que les patients non traités (Dormuth et al., 2009). Dans cette étude, les personnes sous statine présentaient une diminution significative de 13% [IC 95%: 11% à 14%] du risque de développer des maladies n'étant pas liées à un effet biologique connu des statines. Un tel biais est la conséquence de l'absence de randomisation et tend, sans doute, à surestimer la réduction du risque de maladie associée à

l'utilisation des statines dans toutes les études observationnelles. L'utilisation de nombreux ajustements et de la méthode du score de propension dans notre analyse ont visé à minimiser ce biais.

Une autre source de biais de notre étude est liée à la possibilité de modifications des facteurs de risque ou de l'exposition au traitement hypolipémiant durant le suivi. En raison du vieillissement de la population, il est probable que le taux de cholestérol ait augmenté et que de nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaires liés à l'âge soient apparus, au cours des 10 ans de suivi, favorisant ainsi l'initiation d'un traitement hypolipémiant. En conséquence, et étant donné que l'exposition n'a pu être recueillie à la fin de l'étude, les sujets ont pu avoir été mal classés quant à leur exposition au cholestérol et à un traitement hypolipémiant.

Enfin, la validité des causes de décès pourrait être critiquée puisque basée sur les certificats de décès. Afin de minimiser cette limite, l'intégralité des causes (immédiates, associées) renseignées sur les certificats de décès a été examinée par un comité de 4 médecins statuant sur la cause de décès la plus probable.

Malgré ces limites, nous pensons que notre étude apporte des informations qui devraient être considérées comme complémentaires de celles fournies par les essais cliniques

randomisés. La période de suivi a duré dix ans, alors que les participants des essais cliniques sont généralement suivis pendant une période de moins de 5 ans. D'autant plus qu'à notre connaissance il n'existe que peu d'essais (the West of Scotland Coronary Prevention Study; the Scandinavian Simvastatin Survival Study ; the Helsinki Heart Study and The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ayant proposé une période de suivi étendue et ceci chez des populations Nord-européennes (Ford et al., 2007; Strandberg et al., 2004 ; Tenkanen et al., 2006 ; Sever et al., 2011). Dans notre travail, nous explorons une autre population, avec des habitudes de vie, des habitudes alimentaires et une espérance de vie différentes de celles observées en Europe du Nord (Ruidavets et al., 2004). Par ailleurs, nous fournissons des données recueillies dans une population générale non sélectionnée, tandis que les participants à des essais cliniques bénéficient généralement d'une prise en charge clinique et biologique assez intensive. Enfin, utiliser la méthode du score de propension pour prendre en compte les différences potentielles à l'inclusion entre les sujets traités et non traités n'a pas changé les résultats.

Ainsi dans cette population de sujets apparemment sains, nous confirmons l'association significative entre un faible taux de cholestérol plasmatique (HDL- et non HDL-cholestérol) et la mortalité par cancer, sans trouver toutefois de signal alarmant concernant le risque de cancer associé à l'utilisation d'hypolipémiants.

Chapitre 4 : L'analyse du risque de mortalité toutes causes

selon le type de traitement hypoglycémiant

(antidiabétiques oraux et insuline)

Devant le sur-risque précoce de mortalité observé dans l'essai contrôlé randomisé ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008) comparant l'efficacité, chez des patients diabétiques de types 2, d'une prise en charge intensive de l'équilibre glycémique par rapport à une prise en charge traditionnelle, nous avons analysé la sécurité à long terme, en population générale, liée à l'utilisation des traitements hypoglycémisants. En effet, même si ce sur-risque n'a jamais été retrouvé dans d'autres études expérimentales, une méta-analyse (Boussageon et al., 2011) compilant des essais évaluant une prise en charge intensive hypoglycémisante révèle un sur-risque d'effets indésirables graves (hypoglycémies majeures, prise de poids de plus de 10 kg) par rapport à une prise en charge traditionnelle. La réalisation d'une étude expérimentale destinée à évaluer la sécurité d'emploi étant difficilement réalisable tant sur le plan logistique (long terme) que sur le plan éthique (hypothèse d'un sur-risque de décès chez les sujets traités), notre objectif a été d'analyser la mortalité toutes causes à 14 ans des sujets traités par antidiabétiques oraux ou insuline, en population générale non expérimentale.

Résultats

La description de la population d'étude

Le **tableau 1** décrit les principales caractéristiques des participants. L'échantillon analysé était composé de 3403 sujets âgés en moyenne de 50 ans et également répartis par centre et par genre. Cet échantillon comprenait 5% de sujets diabétiques (n=183) : 1% (n=48) de sujets diabétiques non traités (sujets ayant une glycémie à jeun > 7,7mmol/L (1,40g/L) et non traités) et 4% (n=135) de diabétiques traités dont 30% (n=40) par metformine exclusivement, 48% (n=65) par sulfamide (exclusivement ou en association avec un autre hypoglycémiant à l'exception de l'insuline), 13% (n=18) par insuline (exclusivement ou en association avec un autre hypoglycémiant à l'exception d'un sulfamide) et 9% (n=12) par d'autres traitements hypoglycémians. Parmi les sujets traités par sulfamides, respectivement 62% (n=40), 29% (n=19) et 9% (n=6) étaient traités par gliclazide, glibenclamide et d'autres sulfamides. Parmi les sujets traités par insuline, respectivement 33% (n=6), 44% (n=8), 6% (n=1) et 17% (n=3) prenaient de l'insuline à action intermédiaire (durée d'action entre 8h et 20h) plus ou moins associée à de la metformine, de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée (durée d'action>20h) associée à de l'insuline à action brève (durée d'action<8h), de l'insuline à

action brève exclusivement et de l'insuline dont la durée d'action n'était pas renseignée plus
ou moins associée à de la metformine.

Tableau 1: Principales caractéristiques des participants

	N=3403
Lille, N (%)	1149 (34%)
Strasbourg, N (%)	1079 (32%)
Toulouse, N (%)	1175 (34%)
Age (années), moyenne (\pm ET)	50 (\pm 8)
Hommes, N (%)	1716 (50%)
Niveau d'étude < Baccalauréat, N (%)	2270 (67%)
Tabac, N (%)	1007 (30%)
Consommation d'alcool > 80 g/j, N (%)	129 (4%)
Pas d'activité physique régulière, N (%)	765 (23%)
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	1674 (49%)
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	583 (17%)
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	376 (11%)
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (\pm ET)	26 (\pm 5)
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	132 (\pm 20)
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (\pm ET)	83 (\pm 12)
LDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (\pm ET)*	3.84 (\pm 0.99)
HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (\pm ET)*	1.48 (\pm 0.44)
Triglycérides (mmol/L), moyenne (\pm ET)**	1.32 (\pm 1.36)
Non diabétiques***, N (%)	3220 (95%)
Diabétiques non traités, N (%)	48 (1.4%)
Diabétiques traités par metformine exclusivement, N (%)	40 (1.2%)
Diabétiques traités par sulfamide (exclusivement ou en association), N (%)	65 (1.9%)
Diabétiques traités par insuline (exclusivement ou en association), N (%)	18 (0.5%)
ATCD de complications du diabète ou de pathologies chroniques sévères****, N (%)	180 (5%)
Ancienneté du diabète (années)*****, médiane (Intervalle Inter-Quartile)	7 (2-14)

ET: Ecart-Type ; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l ; ** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l ; *** Sujets ayant une glycémie à jeun \leq 7.7mmol/L (1.40g/L) et non traités ; **** Antécédents de complications micro ou macro vasculaires liées au diabète (néphropathie, neuropathie, troubles oculaires liés au diabète, maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs) ou pathologies chroniques sévères (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique chronique ou cirrhose, cancer) ; ***** Chez les sujets diabétiques.

Entre l'inclusion et 2009, 272 décès ont été enregistrés. Le taux de décès était de 7% [IC 95%: 6% à 8%] chez les sujets non diabétiques, 23% [IC 95%: 12% à 37%] chez les sujets diabétiques non traités et 22% [IC 95%: 16% à 29%] chez les sujets diabétiques traités (23% [IC 95%: 11% à 35%] chez les sujets diabétiques traités par metformine exclusivement, 20% [IC 95%: 11% à 32%] chez les sujets diabétiques traités par sulfamide (exclusivement ou en association) et 33% [IC 95%: 13% à 59%] chez les sujets diabétiques traités par insuline (exclusivement ou en association)).

Le **tableau 2** décrit les principales caractéristiques des participants décédés et des participants non décédés. Le lieu d'habitation, l'âge, le sexe masculin, un bas niveau d'éducation, le tabagisme (fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 3 ans), une consommation excessive d'alcool (> 80 g/j), l'absence d'activité physique régulière, un IMC (Indice de Masse Corporelle) élevé, une pression artérielle élevée, un HDL-cholestérol bas et des triglycérides élevées étaient significativement associés au risque de décès. Comme on pouvait s'y attendre l'existence d'un diabète était également significativement associé au risque de décès. On constate également que quel que soit le type de traitement hypoglycémiant, le pourcentage de sujets traités parmi les sujets décédés est plus élevé que parmi les sujets non décédés. Enfin l'existence de complications du diabète (antécédents de complications micro

ou macro vasculaires liées au diabète (néphropathie, neuropathie, troubles oculaires liés au diabète, maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs))) ou de pathologies chroniques sévères (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique chronique ou cirrhose, cancer) est significativement associée à la mortalité.

Tableau 2: Principales caractéristiques des participants décédés et non décédés

	Non décédés N=3131	Décédés N=272	p-value
Lille, N (%)	1016 (33%)	133 (49%)	< 0.001
Strasbourg, N (%)	1009 (32%)	70 (26%)	
Toulouse, N (%)	1106 (35%)	69 (25%)	
Age (années), moyenne (± ET)	50 (± 8)	55 (± 8)	< 0.001
Hommes, N (%)	1524(49%)	192(71%)	< 0.001
Niveau d'étude < Baccalauréat, N (%)	2050(65%)	220(81%)	< 0.001
Tabac, N (%)	876(28%)	131(48%)	< 0.001
Consommation d'alcool > 80 g/j, N (%)	99(3%)	30(11%)	< 0.001
Pas d'activité physique régulière, N (%)	690 (22%)	75 (28%)	0.005
Activité physique modérée presque toutes les semaines, N (%)	1537 (49%)	137 (50%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine, N (%)	556 (18%)	27 (10%)	
Activité physique intense pendant au moins 20 minutes au moins 3 fois par semaine, N (%)	343 (11%)	33 (12%)	
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), moyenne (± ET)	26 (± 5)	27 (± 5)	< 0.001
Pression Artérielle Systolique (mmHg), moyenne (± ET)	132 (± 19)	140 (± 22)	< 0.001
Pression Artérielle Diastolique (mmHg), moyenne (± ET)	82 (± 12)	85 (± 13)	< 0.001
LDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)*	3.84 (± 0.98)	3.83 (± 1.17)	0.464
HDL-cholestérol (mmol/L), moyenne (± ET)*	1.48 (± 0.44)	1.39 (± 0.47)	< 0.001
Triglycérides (mmol/L), moyenne (± ET)**	1.29 (± 1.36)	1.67 (± 1.37)	< 0.001
Non diabétiques***, N (%)	2988(95%)	232(85%)	< 0.001
Diabétiques non traités, N (%)	37(1%)	11(4%)	
Diabétiques traités par metformine exclusivement, N (%)	31(1%)	9(3%)	
Diabétiques traités par sulfamide (exclusivement ou en association), N (%)	52(2%)	13(5%)	
Diabétiques traités par insuline (exclusivement ou en association), N (%)	12(0.5%)	6(2%)	
ATCD de complications du diabète ou de pathologies chroniques sévères****, N (%)	131(4%)	49(18%)	< 0.001
Ancienneté du diabète (années)*****, médiane (Intervalle Inter-Quartile)	6(2-12)	10(5-16)	0.252

ET: Ecart-Type ; * Multiplier par 0.387 pour convertir les mmol/l en g/l ; ** Multiplier par 0.875 pour convertir les mmol/l en g/l ; *** Sujets ayant une glycémie à jeun ≤ 7.7mmol/L (1.40g/L) et non traités ; **** Antécédents de complications micro ou macro vasculaires liées au diabète (néphropathie, neuropathie, troubles oculaires liés au diabète, maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs) ou pathologies chroniques sévères (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique chronique ou cirrhose, cancer) ; ***** Chez les sujets diabétiques.

L'analyse de survie

Le **tableau 3** montre l'analyse multivariée du risque de mortalité toutes causes à 14 ans selon le type de traitement hypoglycémiant. Les variables initialement introduites dans le modèle multivarié à côté des traitements hypoglycémiants sont : le lieu d'habitation, l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'IMC, la pression artérielle, le LDL- et le HDL-cholestérol, les triglycérides, les ATCD de complications du diabète ou de pathologies chroniques sévères et l'ancienneté du diabète.

L'hypothèse de log-linéarité n'étant pas respectée, les variables continues suivantes ont été transformées en variables qualitatives ordonnées: l'âge (35-44; 45-54 et 55-64 ans), la consommation d'alcool (< 80 g/jour et ≥ 80 g/jour), la pression artérielle ($< 160/95$ mmHg et $\geq 160/95$ mmHg), le LDL-cholestérol (< 5.2 mmol/L (2 g/l) et ≥ 5.2 mmol/L), le HDL-cholestérol (< 0.80 mmol/L (0,30 g/l) pour les hommes ou < 1.30 mmol/L (0,50 g/l) pour les femmes et ≥ 0.80 mmol/L pour les hommes ou ≥ 1.30 mmol/L pour les femmes) et l'ancienneté du diabète (< 6 ans; ≥ 6 ans ou non-diabétique). Après ajustement sur l'ancienneté du diabète, les antécédents de complications micro ou macro vasculaires liées au diabète ou de pathologies chroniques sévères, le lieu d'habitation, l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le LDL- et le

HDL-cholestérol, qui étaient tous (à l'exception de l'ancienneté du diabète) des déterminants significativement et indépendamment associés à la mortalité, on constate que les sujets diabétiques non traités présentent un risque de mortalité significativement supérieur par rapport aux sujets non diabétiques (risque relatif (RR)=3,37 [1,04 à 11,0] (p=0,043)). D'autre part, le risque ajusté de mortalité des sujets diabétiques traités par insuline est significativement supérieur à celui des sujets non diabétiques (RR=3,71 [1,55 à 8,90] (p=0,003)). En ce qui concerne le risque de mortalité associé aux antidiabétiques oraux (ADO : metformine et sulfamide), on constate que les sujets traités tendent à être plus à risque de décès à 14 ans par rapport aux sujets non diabétiques (RR ajusté=1,84 [0,79 à 4,26] (p=0,156) pour les sujets traités par metformine et RR ajusté=1,60 [0,88 à 2,91] (p=0,121) pour les sujets traités par sulfamide). Aucune des interactions de premier ordre entre les variables indépendantes n'était significative. Nous avons également réalisé le même modèle en combinant les diabétiques traités par metformine et par sulfamides. Le RR ajusté des sujets traités par ADO par rapport aux sujets non diabétiques était alors de 1,66 [0,98 – 2,83] (p=0,061). D'autre part le risque des sujets traités par insuline tendait à être supérieur à celui des diabétiques traités par ADO sans atteindre le seuil de significativité de 5% (RR=2,20 [0,85 – 5,70] (p=0,103)).

Tableau 3 : analyse multivariée du risque de mortalité toutes causes à 14 ans selon le type de traitement hypoglycémiant

	Risque Relatif ajusté	Intervalle de Confiance à 95%	p-value
Diabétiques non traités (1)	3.37	[1.04 - 11.0]	0.043
Diabétiques traités par metformine exclusivement (1) [‡]	1.84	[0.79 - 4.26]	0.156
Diabétiques traités par sulfamide (exclusivement ou en association) (1) [‡]	1.60	[0.88 - 2.91]	0.121
Diabétiques traités par insuline (exclusivement ou en association) (1)	3.71	[1.55 - 8.90]	0.003
Ancienneté du diabète \geq 6 ans*	0.81	[0.36 - 1.81]	0.613
ATCD de complications du diabète ou de pathologies chroniques sévères**	2.40	[1.72 - 3.34]	<0.001
Strasbourg (2)	1.11	[0.79 - 1.57]	0.552
Lille (2)	1.82	[1.34 - 2.47]	<0.001
45-54 ans (3)	1.72	[1.17 - 2.53]	0.006
55-64 ans (3)	3.96	[2.74 - 5.71]	<0.001
Hommes	2.09	[1.55 - 2.83]	<0.001
Niveau d'éducation < baccalauréat	1.59	[1.17 - 2.18]	0.003
Tabac	2.44	[1.89 - 3.16]	<0.001
Consommation d'alcool > 80 g/j	1.76	[1.17 - 2.63]	0.006
Pression Artérielle \geq 160/95 mmHg	1.42	[1.08 - 1.87]	0.012
LDL-cholestérol \geq 5.2 mmol/l (2 g/l)	1.57	[1.08 - 2.27]	0.018
HDL-cholestérol < 0.8 mmol/l (0.30 g/l) pour les hommes et < 1.3 mmol/l (0.50 g/l) pour les femmes	1.66	[1.15 - 2.38]	0.006

Les variables initialement introduites dans le modèle multivarié à côté des traitements hypoglycémiant sont : le lieu d'habitation, l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'IMC, la pression artérielle, le LDL- et le HDL-cholestérol, les triglycérides, les ATCD de complications du diabète ou de pathologies chroniques sévères et l'ancienneté du diabète.

(1) Référence : Non diabétiques (sujets ayant une glycémie à jeun \leq 7.7mmol/L (1.40g/L) et non traités);

(2) Référence : Toulouse; (3) Référence: 35-44 ans.

[‡]RR pour les sujets diabétiques traités par metformine ou sulfamides (ADO) = 1.66 [0.98 - 2.83] (p=0.061). RR pour les sujets diabétiques traités par insuline versus les sujets diabétiques traités par metformine ou sulfamides (ADO) = 2.20 [0.85 - 5.70] (p=0.103)).

* Référence: < 6 ans ; l'ancienneté du diabète étant composée de 3 classes (< 6 ans; \geq 6 ans et sujets non diabétiques).

** Antécédents de complications micro ou macro vasculaires liées au diabète (néphropathie, neuropathie, troubles oculaires liés au diabète, maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, maladies vasculaires cérébrales liées à l'athérosclérose, athérosclérose d'autres artères comme l'aorte, les artères rénales ou les artères des membres inférieurs) ou pathologies chroniques sévères (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique chronique ou cirrhose, cancer).

Discussion

Dans cette étude non expérimentale réalisée en population générale, nous avons montré qu'après ajustement sur la sévérité du diabète (ancienneté du diabète et antécédents de complications micro ou macro vasculaires liées au diabète ou de pathologies chroniques sévères) et les principaux facteurs de risque de mortalité (lieu d'habitation, âge, sexe, niveau d'éducation, consommation excessive d'alcool, tabagisme, hypertension artérielle, LDL- et HDL-cholestérol), les sujets diabétiques non traités et les sujets diabétiques traités par insuline présentaient un risque de mortalité, respectivement, 3 et 4 fois supérieur à celui des sujets non diabétiques (RR ajusté=3,37 [1,04 à 11,0] (p=0,043) et RR ajusté=3,71 [1,55 à 8,90] (p=0,003)). Nous avons également montré que les sujets diabétiques traités par metformine ou sulfamide (ADO) avaient tendance à être plus à risque de décès à 14 ans que les sujets non diabétiques (RR ajusté = 1,66 [0,98 – 2,83] (p=0,061) et que les sujets diabétiques traités par insuline avaient tendance à être plus à risque de décès à 14 ans que les sujets traités par ADO (RR ajusté = 2,20 [0,85 – 5,70] (p=0,103)).

Face à ses résultats plusieurs hypothèses peuvent être formulées. La première relève du caractère non expérimental de notre travail. En effet, malgré un ajustement large à la fois sur la sévérité du diabète et les principaux facteurs de risque de mortalité, le sur risque de

décès observé chez les diabétiques traités par insuline pourrait être dû à la pathologie diabétique et en particulier à l'existence d'un diabète plus sévère chez les sujets traités par insuline par rapport aux diabétiques traités par antidiabétiques oraux (ADO). En particulier, nous n'avons pu ajuster nos analyses sur le taux d'HbA1c, reflet de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois. En effet, notre travail est basé sur les données recueillies à l'occasion de la troisième enquête de population MONICA destinée à estimer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire. Il n'y avait pas d'indication à inclure dans le protocole la mesure du taux d'HbA1c puisque cette mesure est exclusivement recommandée dans la surveillance et non pas dans le dépistage du diabète (AFSSaPS, 2006). De même, la recherche d'une microalbuminurie (facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez le diabétique de type 2) n'était pas prévue dans le protocole, ce qui a pu conduire à un ajustement sur la sévérité du diabète insuffisant. A contrario, l'ajustement sur les principaux facteurs de risque de mortalité paraît exhaustif. Les principales causes de décès en France pour les personnes âgées de 35-64 ans sont les cancers (du poumon et des voies aérodigestives supérieures) et les maladies cardiovasculaires (Aouba et al., 2007 ; Cépidc, accès 03 Février 2012). A côté de l'âge, les principaux facteurs de risque de ces cancers sont le tabagisme et la consommation d'alcool qui ont été largement enregistrés dans notre étude, parallèlement aux facteurs de risque

cardiovasculaire. Nous avons également pris en compte des marqueurs globaux de santé (niveau d'éducation et lieu d'habitation) connus pour être fortement associés à l'espérance de vie (Saurel et al., 2009 ; Cottel et al., 2000), ce qui nous permet de penser que notre ajustement sur les principaux facteurs de risque de mortalité est de qualité.

D'autre part, d'autres travaux (expérimentaux et observationnels) sur des populations différentes, ont étudié le risque lié au traitement hypoglycémiant et sont en ligne avec nos résultats. C'est pourquoi notre deuxième hypothèse concernant le sur risque de décès des diabétiques sous insuline envisage la possibilité d'un effet délétère de l'insuline elle-même. Il est largement admis que l'insuline favorise la survenue d'hypoglycémies sévères ainsi qu'une prise de poids (Nathan et al., 2009). C'est d'ailleurs pour cela que celle-ci n'est indiquée qu'en deuxième voire troisième ligne du traitement du diabète lorsque le rapport bénéfice/risque permet de l'envisager. En effet, les recommandations sur la prise en charge du diabétique de type 2 considèrent que le traitement de première intention du sujet diabétique doit reposer sur la metformine associée aux mesures hygiéno-dététiques. En cas d'échec, il s'agira d'introduire un deuxième traitement médicamenteux : un sulfamide ou, à défaut, en cas de signes de gravité ($HbA1c > 8,5\%$ ou signes d'hyperglycémie), une insuline basale. Ce

n'est qu'en troisième intention que l'insulinothérapie intensive (association d'insuline basale et rapide) est conseillée en association à la metformine et aux mesures hygiéno-dététiqes. Le traitement intensif du diabète n'a, à ce jour, pas fait la preuve d'une balance bénéfice/risque positive. En particulier, l'essai randomisé contrôlé ACCORD avait révélé un risque précoce (à 3,5ans) accru de décès toutes causes confondues et cardiovasculaires chez les sujets bénéficiant d'une prise en charge intensive de l'équilibre glycémique par rapport aux sujets appartenant au groupe de traitement classique (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008). Ce sur-risque précoce avait conduit à l'arrêt prématuré de l'essai. Les sujets ayant bénéficié d'une prise en charge intensive avaient été, plus fréquemment, victimes d'hypoglycémies sévères et de prise de poids supérieure à 10kg et étaient plus fréquemment traités par insuline. Même si ce risque n'a jamais été retrouvé dans d'autres essais, une récente méta-analyse (Boussageon et al., 2011) compilant les essais thérapeutiques ayant comparé une prise en charge intensive de la glycémie aux traitements habituels, n'a retrouvé qu'un modeste bénéfice au traitement intensif avec un sous-risque d'infarctus du myocarde (non fatal) et de microalbuminurie contrebalancé par un sur-risque majeur d'hypoglycémie sévère. Ces résultats ont conduit les auteurs à la conclusion selon laquelle d'autres essais thérapeutiques apparaissaient nécessaires avant de conseiller une prise

en charge intensive systématique de la glycémie des sujets diabétiques. Cependant la conduite d'une étude expérimentale destinée à tester la sécurité d'emploi des traitements hypoglycémisants est difficilement justifiable sur le plan éthique et les études observationnelles apparaissent donc très utiles dans le cadre de cette problématique. Deux cohortes nord-américaines récentes (dont la période de suivi était de 4 et 5 ans) ont montré que les diabétiques traités par insuline par rapport aux diabétiques non traités par insuline étaient plus à risque d'infarctus du myocarde (Margolis et al., 2008), de mortalité cardiovasculaire, non cardiovasculaire et toutes causes (Gamble et al., 2010). L'hypothèse physiopathologique selon laquelle l'insuline pourrait avoir une action délétère sur le système cardiovasculaire réside dans la stimulation du système nerveux sympathique impliquant une vasoconstriction et promouvant ainsi l'athérosclérose (Muis et al., 2005). D'autre part, l'insuline est connue pour favoriser la prolifération et la résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses (Kurtzhals et al., 2000 ; Shukla et al., 2009). En effet, le risque de cancer et de mortalité par cancer est supérieur chez les diabétiques traités par insuline (Bowker et al., 2006 ; Currie et al., 2005 ; Yang et al., 2004).

Ainsi dans cette étude non expérimentale, après un ajustement large sur la sévérité du diabète et les facteurs de risque de mortalité, nous avons montré que les diabétiques traités par insuline à l'inclusion présentent un risque élevé de décès à 14 ans. Cette étude observationnelle, en population générale française, apporte des informations supplémentaires au débat sur le rapport bénéfice/risque d'une intensification systématique des traitements hypoglycémiants, souvent basée sur le recours à l'insulinothérapie, chez le patient diabétique de type 2.

Discussion générale

Ainsi notre travail a reposé sur les participants à la 3ème enquête transversale (1995-1996) MONICA, multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse), de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en population générale française âgée de 35 à 64 ans. Le statut vital et les causes de décès des sujets de l'échantillon ont été obtenus avec un recul de 10 et 14 ans.

Nos objectifs ont porté d'une part sur l'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire devant bénéficier d'une prise en charge intensive du risque cardiovasculaire et d'autre part sur l'analyse de la sécurité de deux traitements préventifs du risque cardiovasculaire fréquemment utilisés dans cette prise en charge intensive du risque cardiovasculaire (hypolipémiants et hypoglycémiants).

Nous avons tout d'abord proposé une formule de prédiction du risque cardiovasculaire global actualisée et adaptée à la population générale française répondant à la demande des référentiels français sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Nous avons également montré que les marqueurs vasculaires pouvaient être une piste d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire. D'autre part, nous n'avons pas relevé de signal alarmant, en ce qui concerne le risque de cancer, associé à l'utilisation à long terme des traitements hypolipémiants en population générale. Enfin en constatant un sur-risque de

mortalité toutes causes chez les sujets traités par insuline nous sommes venu confirmer le fait que la balance bénéfice/risque liée à une prise en charge intensive de l'équilibre glycémique n'est pas clairement établie et qu'en l'état actuel des connaissances on ne doit pas recommander une prise en charge intensive systématique pour tous les diabétiques de type 2.

La prise en charge préventive du risque cardiovasculaire en population générale reste un vrai enjeu de santé publique. Elle repose sur des approches individuelles et collectives. Nous avons envisagé ici d'améliorer l'approche individuelle basée sur l'identification des sujets à risque cardiovasculaire. Cette identification des sujets à risque repose sur le choix d'un seuil d'intervention. Ce seuil doit être un bon compromis entre une augmentation acceptable du risque et un coût supportable pour la société. Les dernières recommandations européennes sur la prise en charge des dyslipidémies (Catapano et al., 2011) fixent, pour les sujets ayant un risque cardiovasculaire intermédiaire, un LDL-cholestérol cible à 1,15g/l. Ce seuil est bien inférieur à celui des recommandations françaises actuelles. Ces recommandations méritent d'être réévaluées, mais il s'agira de considérer si la majoration des coûts immédiats engendrée par l'adoption d'une cible thérapeutique abaissée peut être supportée par le système de santé français.

Le dépistage individuel des facteurs de risque ne peut s'envisager que dans le cadre d'un système de soin facilement accessible, ce qui est le cas en France mais n'est pas valable dans beaucoup d'autres pays. Pour ces pays, certains auteurs (Lonn et al., 2010) envisagent une approche collective partant du principe que tout le monde peut tirer bénéfice d'une prévention médicamenteuse. Ils proposent d'administrer quotidiennement, de façon systématique à partir d'un certain âge, une pilule composée d'une association de traitements préventifs du risque cardiovasculaire (aspirine, statine, β -bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) à faible dose, la « polypill ». Cette démarche pose plusieurs problèmes. Le premier problème réside dans le choix de la composition et du dosage de la « polypill ». Cette « polypill » doit à la fois être efficace et sûre. Les éventuelles interactions médicamenteuses entre les différentes molécules associées ainsi que la sécurité à long terme doivent être clarifiées. D'autre part, les doses faibles justifiées en prévention primaire, posent le problème d'une éventuelle perte de chance des sujets les plus à risque alors sous traités. Le deuxième grand problème tient aux modalités de financement d'un tel traitement administré à tous. Un financement collectif (par l'assurance maladie par exemple) paraît difficilement envisageable sans étude médico-économique solide à long terme. Un financement personnel doit donc être envisagé mais ceci conduirait à une prévention

inégalitaire. Enfin ce type de prévention revient à une médicalisation du vieillissement. En effet, il s'agira de fixer un âge seuil distinguant un vieillissement physiologique d'un vieillissement pathologique. Si ce type de prise en charge paraît particulièrement séduisant pour les pays en voie de développement dans lesquels l'offre de soin est précaire, il ne paraît pas adapté au système de santé français actuel. La prévention cardiovasculaire doit reposer sur une combinaison de mesures individuelles et collectives et non pas exclusivement sur un traitement médicamenteux. Le dépistage individuel des facteurs de risque est adapté pour la prise en charge des sujets les plus à risque. Cependant le dépistage individuel des sujets ayant un risque cardiovasculaire moyen ou bas, beaucoup plus nombreux que les sujets à haut risque, serait très coûteux et n'est donc pas adapté. Cependant, ces sujets ayant un risque cardiovasculaire moyen ou bas, du fait de leur nombre, vont être le siège de la majorité des événements cardiovasculaires et doivent donc bénéficier d'actions de prévention. C'est ce que l'on appelle le paradoxe de la prévention (Rose et al., 1981), la majorité du fardeau de la maladie n'est pas supporté par les sujets les plus à risque mais par les sujets à moyen ou bas risque du fait de leur nombre. La prévention cardiovasculaire chez ces sujets à moyen ou bas risque reposera plus volontiers sur des actions collectives telles que la sensibilisation grand public aux règles hygiéno-diététiques assurée par des campagnes d'information. D'autre part,

on constate que les décisions politiques modifiant l'environnement et les habitudes des populations, comme par exemple l'interdiction du tabac dans les lieux publics, sont particulièrement efficaces sur la prévention du risque cardiovasculaire à grande échelle (Naiman et al., 2010).

Ainsi la prévention du risque cardiovasculaire mérite toujours d'être améliorée et pour cela plusieurs approches doivent être combinées (individuelles et collectives, thérapeutiques ou non). Nous sommes bien conscients que dans un futur plus ou moins proche, en cas de réforme majeure du système de santé français allant vers un système assurantiel privé, l'évaluation individuelle du risque cardiovasculaire risque d'être remise en cause. D'une part, le dépistage individuel, pouvant être considéré comme relativement coûteux sur le plan individuel pour quelqu'un qui ne se sent pas malade, ne pourra persister qu'en cas d'adhésion à une assurance prenant en charge le bilan de santé. Il est clair que la souscription à une assurance ne pourra être assumée par la totalité de la population, ce qui pourrait conduire à des inégalités sociales de santé. D'autre part, les assurances privées pourraient préférer s'orienter vers une prise en charge collective exclusive. En effet supprimer le remboursement du dépistage individuel des facteurs de risque et promouvoir la prescription d'une « polypill »

composée de génériques pourrait paraître séduisant en termes de couts. Cependant il faut se méfier du « lower is better » qui repose sur l'idée selon laquelle réduire le niveau des facteurs de risque modifiables, tel qu'abaisser le taux le cholestérol, la pression artérielle ou la glycémie, est forcément bénéfique. Il faut particulièrement s'en méfier en population générale, population majoritairement en bonne santé, chez laquelle une évaluation de la sécurité, de l'acceptabilité et des coûts engendrés par une prise en charge médicamenteuse est indispensable.

Bibliographie

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;**358**:2545-2559.

Adult Treatment Panel III : Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;**285**:2486-2497.

AFSSaPS, HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations de bonnes pratiques, actualisation 2006. **Retiré le 02 Mai 2011 suite à la décision du Conseil d'Etat du 27 Avril 2011 qui a motivé sa décision par le fait que quatre déclarations publiques d'intérêts de personnes qui ont participé au groupe de travail n'ont pas pu être produites au débat.**

Alawi A, Alsheikh-Ali, Thomas A. Statins, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2008;**52**:1141-1147.

Ali YS, Rembold KE, Weaver B. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*. 2006;**187**:186-190.

ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Juin 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf (03 Février 2012)

Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *Bull Epidemiol Hebdo*. 2007; **35-36**:308-314.

Asmar R, Benetos A, Topouchian J. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;**26**:485-490.

Benetos A, Rudnichi A, Safar M. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;**32**:560-564.

Blacher J, Staessen JA, Girerd X. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;**160**:1085-1089.

Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;**343**:d4169.

Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;**29**:254-258.

Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;**120**:833-843.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;**96**:1432-1437.

Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;**39**:10-15.

Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;**338**:b2376.

Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;**116**:32-38.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;**217 Suppl 1**:S1-44.

Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;**151**:478-487.

Cépidc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès). <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/index2.htm> (03 Février 2012)

Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999;**281**:634-639.

Chen L, Tonkin AM, Moon L. Recalibration and validation of the SCORE risk chart in the Australian population: the AusSCORE chart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;**16**:562-570.

Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med*. 1993;**118**:201-210.

Conigrave KM, Davies P, Haber P. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 2003;**98 Suppl 2**:31-43.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;**24**:987-1003.

Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;**54**:1209-1227.

Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;**122**:300-10.

Cottel D, Dallongeville J, Wagner A. The North-East-South gradient of coronary heart disease mortality and case fatality rates in France is consistent with a similar gradient in risk factor clusters. *Eur J Epidemiol.* 2000;**16**:317-322.

Covas MI, Fitó M, Marrugat J. Coronary disease protective factors: antioxidant effect of olive oil. *Thérapie.* 2001;**56**:607-611.

Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;**52**:1766-1777.

Dale KM, Coleman CI, Henyan NN. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;**295**:74-80.

Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;**366**:1784-1793.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;**24**:1601-1610.

Di Castelnuovo A, Costanzo S, Donati MB. Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms. *Intern Emerg Med.* 2010;**5**:291-297.

Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation.* 2009;**119**:2051-2057.

Eichholzer M, Stähelin HB, Gutzwiller F. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective Basel study1-3. *Am J Clin Nutr.* 2000;**71**:569-574.

Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D; PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;**24**:1903-1911.

Empana JP, Tafflet M, Escolano S. Predicting CHD risk in France: a pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;**18**:175-185.

Faurie C. Consentement éclairé et recherche clinique cardiovasculaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux.* 2006; **153**:7.

Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;**89**:31C-43C.

Ferrières J, Cambou JP, Ruidavets JB. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol.* 1995;**75**:1202-1205.

- Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;**90**:107-111.
- Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;**102**:293-301.
- Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;**94**:496-509.
- Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res*. 2000;**30**:141-145.
- FNORS (Fédération nationale des observatoires régionaux de santé).
<http://www.score-sante.org/score2008/indicateurs.html> (03 Février 2012)
- Ford I, Murray H, Packard CJ. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*. 2007;**357**:1477-1486.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; **103**:1245-1249.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin hem*. 1972;**18**:499-502.
- Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;**12**:47-53.
- Gardette V, Bongard V, Dallongeville J. Ten-year all-cause mortality in presumably healthy subjects on lipid-lowering drugs (from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction [PRIME] prospective cohort). *Am J Cardiol*. 2009;**103**:381-386.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;**28**:2375-2414.
- Gränsbo K, Melander O, Wallentin L. Cardiovascular and Cancer Mortality in Very Elderly Post-Myocardial Infarction Patients Receiving Statin Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**55**:1362-1369.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;**122**:2748-2764.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;**110**:227-239.

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;**112**:2735-52. Erratum in: *Circulation*. 2005;**112**:e297. *Circulation*. 2005;**112**:e298

Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L; Cardiovascular Health Evaluation to Improve Compliance and Knowledge Among Uninformed Patients (CHECK-UP) Study Group. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the CHECK-UP study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;**167**:2296-303.

Harrel FE, Jr., Lee KL, Matchar DB. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985;**69**:1071-1077.

Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;**15**:361-387.

HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations, actualisation 2005.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_-_recommandations.pdf (03 Février 2012)

Cette recommandation de bonne pratique est suspendue dans l'attente de son actualisation.

HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Mise à jour Septembre 2010.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/5_statines-argumentaire_complet_maj_sept_2010.pdf (03 Février 2012)

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;**340**:c2197.

Hoes AW, Grobbee DE, Valkenburg HA. Cardiovascular risk and all-cause mortality; a 12 year follow-up study in The Netherlands. *Eur J Epidemiol*. 1993;**9**:285-292.

Hosmer DW Jr, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: J Wiley; 1989.

IDF Epidemiology Task Force Consensus Group; Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;**366**:1059-1062.

Iglesias del Sol A, Moons KG, Hollander M. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;**32**:1532-1538.

INED (Institut National d'Etudes Démographiques).

http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/france/mortalite_causes_deces/esperance_vie/ (03 Février 2012)

Jacobs D, Blackburn H, Higgins M. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*. 1992;**86**:1046-1060.

Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**55**:2846-2854.

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;**55**:33-50.

Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;**27**:107-113.

Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *BMJ* 2009;**338**:b866.

Khoshdel AR, Carney SL, Nair BR. Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: combining clinical practice with clinical research using evidence-based medicine. *Clin Med Res*. 2007;**5**:45-52.

Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Schroeder JC. HDL-cholesterol and the incidence of lung cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lung Cancer*. 2008;**61**:292-300.

Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;**49**:999-1005.

Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr*.1995;**61**:1416S-1427S.

Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;**355**: 675-687.

Laurent S, Katsahian S, Fassot C. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;**34**:1203-1206.

Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control*. 1991;**2**:253-261.

Lemmens P, Tan ES, Knibbe RA. Measuring quantity and frequency of drinking in a general population survey: a comparison of five indices. *J Stud Alcohol*. 1992;**53**:476-486.

Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;**37**:87-92.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;**115**:459-467.

Lonn E, Bosch J, Teo KK. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation*. 2010;**122**: 2078-2088.

Madhavan S, Ooi WL, Cohen H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994;**23**:395- 401.

Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;**17**:753-759.

Lowensteyn I, Joseph L, Levinton C. Can computerized risk profiles help patients improve their coronary risk? The results of the Coronary Health Assessment Study (CHAS). *Prev Med*. 1998;**27**:730-7.

Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol*. 2004;**19**:25-32.

Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;**57**:634-638.

Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;**113**:657-663.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;**28**: 412-419.

Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;**121**:505-511.

Montgomery AA, Fahey T, Peters TJ. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;**320**:686-690.

Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. *J Hypertens*. 2010;**28**:1935-1943

Muis MJ, Bots ML, Grobbee DE. Insulin treatment and cardiovascular disease; friend or foe? A point of view. *Diabet Med*. 2005;**22**:118-126.

Muntoni S, Atzori L, Mereu R. Serum lipoproteins and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;**19**:218-225.

Naiman A, Glazier RH, Moineddin R. Association of anti-smoking legislation with rates of hospital admission for cardiovascular and respiratory conditions. *CMAJ*. 2010;**182**:761-767.

Nambi V, Chambless L, Folsom A. Carotid intima-media thickness and the presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**55**:1600-1607.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;**32**:193-203.

Nawrot TS, Staessen JA, Thijs L. Should pulse pressure become part of the Framingham risk score? *J Hum Hypertens*. 2004;**18**:279-286.

NCEP ATP III: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;**285**:2486-2497.

Novo S, Carita P, Corrado E. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro- and cardiovascular events in a five-year follow-up. *Atherosclerosis*. 2010;**211**:287-290.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;**340**:14-22.

Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;**27**:157-172.

Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;**30**:11-21.

Popović D, Mazić S, Nesić D. The incidence of sudden cardiac death in athletes. *Med Pregl*. 2006;**59**:342-346.

Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol*. 2007;**60**:1067-75.

Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ*. 1981;**282**:1847-1851.

Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J*. 2004;**25**:1153-1162.

Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease. A pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2007;**154**:943-953.

- Saurel-Cubizolles MJ, Chastang JF, Menvielle G. Social inequalities in mortality by cause among men and women in France. *J Epidemiol Community Health*. 2009;**63**:197-202.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;**31**:883-891.
- Sever PS, Chang CL, Gupta AK ; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J*. 2011;**32**:2525-2532.
- Shukla A, Grisouard J, Ehemann V. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer*. 2009;**16**:429-441.
- Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;**30**:182-185.
- Sleijfer S, van der Gaast A, Planting AS. The potential of statins as part of anti-cancer treatment. *Eur J Cancer*. 2005;**41**:516-522.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;**355**:865-872.
- Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 2004;**364**:771-777.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;**111**:3384-3390.
- Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med*. 2006;**166**: 743-478.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;**90**:583-612.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M. 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. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;**353**:1547-1557.
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 ;**355**:688-700.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001;**103**:2579-2584.

Vergnaud AC, Bertrais S, Galan P. Ten-year risk prediction in French men using the Framingham coronary score: results from the national SU.VI.MAX Cohort. *Prev Med* 2008;**47**:61-65.

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**55**:1318-27.

Von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;**8**:147-152.

Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study. *Stroke*. 2001;**32**:454-60.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 ;**97**:1837-1847.

WHO (World Health Organization).

http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm (03 Février 2012)

WHO. The global burden of disease: 2004 update.

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (03 Février 2012)

Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;**113**:664-670.

Yang Y-X, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004;**127**:1044-1050.

Annexe 1 : Cahier d'observation

POP3F1 _____ 1
Mars 1995

MOPOP3

N° d'ordre : _____
N° codeur : _____
Lieu d'enquête : 1 = CES 2 = Autre _____

NOM : _____
Prénom : _____
Adresse : _____

Code postal : _____ Commune : _____
Téléphone : _____

Médecin traitant : _____
Adresse : _____

3 CENTRE N° de Centre MONICA _____
54 : Bas-Rhin 55 : Haute-Garonne 59 : Lille
4 RUNIT N° de Reporting Unit : code 01 systématique _____
5 SERIAL N° d'enregistrement (6 chiffres) _____
Col. 1 et 2 : Année Col. 3 à 6 : N° d'ordre
6 NUMSUR N° de l'enquête de population : code 3 systématique _____
7 STATUS Situation du cas enregistré _____
1 : Répondant 2 : Non-répondant 3 : "Hors champ"
STATUNUT Enquête nutritionnelle : _____
1 : Acceptation 2 : Refus 3 : Non concerné
8* NONEL Raison de la non-éligibilité _____
1 : Décès survenu avant la date fixée pour l'examen.
2 : Déménagement hors de la zone couverte par le
registre avant la date fixée pour l'examen.
3 : autre (âge du sujet non compatible avec les classes
d'âge de l'enquête, erreur d'échantillonnage...)
8 : le sujet est éligible (code 1 ou 2 à STATUS)
9 : absence de données.

II/ ETAT CIVIL, CONDITIONS DE VIE, CONDITIONS DE TRAVAIL

I.1. Etat civil, conditions de vie

7* SAMUNIT Base de sondage ou unité primaire _____
Toulouse (001), communes urbaines (002), communes
rurales (003), 999 : absence de données
8 DEXAM Date de l'examen _____
col. 1 et 2 : jour ; col. 3 et 4 : mois ; col. 5 et 6 : année
ou date de réception du questionnaire, si le sujet l'a
renvoyé par la poste.
9 DBIRTH Date de naissance _____
col. 1 et 2 : jour ; col. 3 et 4 : mois ; col. 5 et 6 : année
Pour le jour et le mois, si absence de données, coder
99.
LIEUNAIS Lieu de naissance _____
Code INSEE : col 1 et 2 : département - col. 3 à 5 : commune.
Pour les étrangers : col. 1 et 2 : code 99 - col. 3 à 5 : pays
(code INSEE)

POP3F1 _____ 2

00 000 : absence de données

NATION Quelle est votre nationalité ? _____
1 : Français de naissance 2 : Français par naturalisation
3 : Etranger 4 : Autre (apatride...)
9 : absence de données.
COMRES Commune de résidence _____
Code INSEE, obligatoirement dans le département (Bas-Rhin ou
Haute-Garonne) ou la Communauté Urbaine de Lille.
ANCRES Depuis combien de temps vivez-vous dans la région ? _____
(Dépt : 09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82)
Coder en années. La "région" est la région administrative : Alsace
pour 54, Midi-Pyrénées pour 55 et Nord-Pas de Calais pour 59. Si
plusieurs séjours dans la région (séparés par des séjours hors de la
région), coder la somme de ces séjours.
10 AGEGRP Classe d'âge de sélection _____
1 : 25-34 ans - 2 : 35-44 ans - 3 : 45-54 ans - 4 : 55-64 ans - 8 : non
utilisée.
11 SEX Sexe _____
1 : sexe masculin - 2 : sexe féminin
12 MARIT Quelle est votre situation de famille actuelle ? _____
1 : célibataire (jamais marié) 2 : marié ou assimilé
3 : séparé, divorcé 4 : veuf
5 : autre (préciser :)
9 : absence de données
VITSEUL Vivez-vous seul ? (adapter cette question selon la réponse à la
question précédente). _____
La question se réfère à la vie au domicile.
1 : vit en couple
2 : ne vit pas en couple, mais avec d'autres personnes (parents,
enfants, amis, domestique, etc...)
3 : vit seul.
NBVI Au total, combien de personnes vivent à votre foyer ? _____
Enregistrer le nombre de personnes qui vivent au foyer du sujet de
manière habituelle (conjoint, enfants ou beaux-enfants, parents,
amis), à l'exclusion du personnel domestique.
NBENF Avez-vous eu des enfants et, si oui, combien ? _____
Coder le nombre d'enfants de 0 à nn. 99 : absence de données
CONDLOG Etes-vous propriétaire ou locataire de votre logement ? _____
1 : propriétaire
2 : en accession à la propriété (emprunt, hypothèque,...)
3 : locataire
4 : logé à titre gracieux
5 : autre situation (préciser :)
6 : sans domicile fixe
9 : absence de données.
NBPIECE Combien de pièces comprend votre logement ? _____
Coder le nombre de pièces habitables sans tenir compte des cuisines,
salle de bains, entrée, débarras, cave, etc...
99 : absence de données.
SDB Combien de salles de bain ou de salles d'eau contient votre logement
? _____
9 : absence de données.
IMPREV Payez-vous l'impôt sur le revenu ? _____
1 : oui 2 : non 9 : absence de données.
Se référer à l'imposition éventuelle durant l'année en cours.
TRANIR Si oui, dans quelle tranche se situe le montant de votre dernier impôt
sur le revenu ? _____
1 : < 5 000 francs 2 : 5 000 à 15 000 francs

3 : > 15 000 francs 8 : sans objet (réponse non à IMPREV)
9 : absence de données.

13 **EDLEVEL** Quel diplôme avez-vous obtenu ou quelle formation avez-vous suivie ?

0 : aucune formation, n'est pas allé à l'école régulièrement pendant au moins 3 ans.

1 : Ecole primaire, Certificat d'études

2 : BEPC, Collège premier cycle,

3 : Collège second cycle

4 : Baccalauréat

5 : Apprentissage, école, technique, LEP, CAP, BEP

6 : B.T.S., I.U.T., D.E.U.G., Propédeutique, Classes Préparatoires Grandes Ecoles.

7 : Licence, Maîtrise, Doctorat, Grandes Ecoles

8 : Autre (formation continue, cours du soir, par correspondance, etc...)

99 : absence de données

14 **SCHOOL** Durée des études ?

Durée des études à temps plein (école maternelle non incluse) de 6 ans à la fin des études, définie par l'âge où l'on quitte l'école ou par l'âge d'obtention du dernier diplôme.

Si interruption des études \geq 1 an, en tenir compte dans le calcul de la durée.

Coder en années. 99 : absence de données

PROFCONJ Quelle est (ou était) la profession de votre conjoint (ou assimilé) ?

Code INSEE à 2 colonnes.

Coder la profession exercée le plus longtemps au cours de la vie.

Le "conjoint" est l'autre membre du couple actuel. Pour les veufs, divorcés ou séparés vivant seuls, donner la profession du dernier conjoint ou assimilé.

Ne jamais coder retraité(e).

00 : MARIT = 1 99 : absence de données.

Si réponse marié ou assimilé (réponse 2 (ou 5) à question 12 MARIT), poser les questions suivantes. Sinon, passer directement au chapitre I.2 : Activité professionnelle.

ACTCONJ Actuellement, votre conjoint (compagnon) travaille-t-il ?

Coder la situation actuelle sans tenir compte d'un arrêt de travail pour raison médicale.

0 : inactif (ne travaille pas actuellement)

1 : oui, plein temps

2 : oui, temps partiel

3 : en invalidité

4 : en retraite, en préretraite

5 : chômage

6 : stage de conversion

7 : RMI

8 : MARIT = 1, 3 ou 4

9 : absence de données.

DIPCONJ Quel diplôme votre conjoint a-t-il (elle) obtenu ou quelle formation a-t-il (elle) suivie ?

0 : aucune formation, n'est pas allé(e) à l'école régulièrement pendant au moins 3 ans.

1 : Ecole primaire, Certificat d'études

2 : BEPC, Collège premier cycle,

3 : Collège second cycle

4 : Baccalauréat

5 : Apprentissage, école technique, LEP, CAP, BEP

6 : B.T.S., I.U.T., D.E.U.G., Propédeutique, Classes Préparatoires Grandes Ecoles.

7 : Licence, Maîtrise, Doctorat, Grandes Ecoles

8 : Autre (formation continue, cours du soir, par correspondance, ...)

08 : Question non justifiée (MARIT = 1, 3 ou 4)

99 : absence de données

I.2. Activité professionnelle

PROBAS Quelle est la première profession que vous avez exercée à la fin de vos études ou de votre période de formation (profession de base) ?

Ne pas tenir compte de la situation actuelle.

Code INSEE à 4 colonnes, y inclus les inactifs.

9999 : absence de données.

PROLONG Quelle profession avez-vous exercée le plus longtemps au cours de votre vie ?

Code INSEE à 4 colonnes, y inclus les inactifs.

9999 : absence de données.

PROFACT Quelle est votre profession actuelle ou votre dernière profession si vous ne travaillez pas actuellement (4 chiffres INSEE) ?

ACTIV Actuellement, avez-vous une activité professionnelle ?

Préciser :

Coder la situation officielle actuelle sans tenir compte d'un arrêt de travail pour raison médicale.

0 : inactif (n'a jamais cherché à travailler ou a arrêté volontairement de travailler sans être dans une des situations suivantes, y inclus les femmes au foyer)

1 : activité à temps plein

2 : activité à temps partiel

3 : en invalidité

4 : en retraite, en préretraite

5 : au chômage

6 : en stage (formation, etc...)

7 : RMI

9 : absence de données

DURSIT Depuis combien de temps êtes-vous dans cette situation ?

Coder en années. Si durée inférieure à 1 an, coder 00.

99 : absence de données.

STATUT Quel est votre statut professionnel actuel ou dernier statut si vous ne travaillez pas, ou plus, actuellement ?

0 : non salarié

1 : fonctionnaire

2 : CDI Secteur public (SNCF, EDF, etc...)

3 : CDI Secteur privé

4 : CDD tous secteurs ou vacataire

5 : Intérimaire

6 : autre (préciser:)

8 : sans objet (n'a jamais travaillé)

9 : absence de données.

HEURTRAV Combien d'heures par semaine travaillez-vous habituellement ?

00 : En retraite, en préretraite, en invalidité, au chômage, inactifs

Cette question évalue le nombre total d'heures de travail par semaine. Les personnes qui viennent de débiter un travail doivent se référer à ce nouvel emploi. Les sujets qui ont deux emplois doivent fournir la somme des temps de travail de chaque emploi.

Coder en arrondissant au nombre entier le plus proche de 01 à 97. Un nombre d'heures de travail supérieur à 98 heures par semaine est codé 98.

Coder 99, en cas d'information manquante.

JOURTRAV Combien de jours par semaine travaillez-vous habituellement ?

0 : En retraite, en préretraite, en invalidité, au chômage, inactifs

Cette question enregistre le nombre habituel de jours de travail du sujet par semaine. Cette question sera utilisée pour estimer le nombre moyen d'heures de travail par jour de semaine. Les sujets

	qui ont deux emplois le même jour ne comptent ce jour qu'une fois. Coder en arrondissant au nombre entier le plus proche, de 1 à 7 (la réponse ne pouvant être supérieure à 7 jours). Coder 9 en cas d'information manquante.	
HORTRAV	Quels sont vos horaires de travail dans votre emploi actuel (ou ceux de votre dernier emploi si vous ne travaillez pas, ou plus, actuellement) ? 1 : horaires de jour (entre 6 et 20 heures) réguliers 2 : horaires de jour (* * *) variables 3 : horaires de jour (* * *) et en soirée (entre 20 heures et 2 heures du matin) 4 : horaires de nuit exclusivement (entre 20 heures et 6 heures du matin) 5 : travail en équipe (2x8) sans travail de nuit 6 : travail en équipe (3x8) 8 : N'a jamais travaillé 9 : absence de données Si plusieurs réponses possibles, choisir celle qui correspond à la plus longue période d'activité durant les 12 derniers mois.	_
TRAVSEM	Avez-vous déjà, dans votre vie, travaillé plus de 45 heures par semaine ? 1 : oui 2 : non 8 : n'a jamais travaillé 9 : absence de données.	_
NOMBRAN	Si oui, pendant combien de temps (en années) ? Coder en années. Si < 1 an, coder 00. 88 : Si réponse "non" ou "n'a jamais travaillé" à TRAVSEM 99 : absence de données.	_ _
TRAPEN	Avez-vous déjà travaillé dans des conditions physiques très pénibles ? Ne tenir compte que des travaux imposant réellement des conditions physiques anormalement pénibles pendant la majeure partie du temps de travail. Par exemple, ne pas classer ici pompier, conducteur d'engin, maçon, etc...(addition possible) 0 : Ne travaille pas dans des conditions physiques pénibles 1 : mines 2 : chaleur (fonderie, haut-fourneaux, verrerie, etc...) 4 : bruit (intense et permanent...) 8 : atmosphère toxique (port d'un masque) 16 : travail dangereux (travail en grande hauteur, scaphandrier, etc...) 32 : autres conditions (préciser :) 88 : n'a jamais travaillé 99 : absence de données.	_ _
TRADUR	Si oui, pendant combien de temps (en années) ? Coder la durée totale en nombre d'années. Si < 1 an, coder 00. Si non : 88	_ _
	Des activités différentes, mais répondant aux critères de travaux très pénibles, peuvent ainsi être énumérées (par addition en TRAPEN) et la somme de leurs durées prise en compte en TRADUR.	

II/ ENVIRONNEMENT		
II.1. Activité physique		
TRAPHYS	Dans votre travail actuel ou dans votre dernier emploi, quel degré d'effort physique vous est-il demandé ? (addition possible). 0 : travail sédentaire 1 : travail léger : marche, petite manutention (<10 kg) 2 : travail moyen : professions manuelles sans gros effort, manutention d'objets assez lourds (>10 kg et <24 kg) 4 : travaux de force : professions manuelles, manutention lourde (>25 kg) 8 : ne travaille pas actuellement 9 : absence de données.	_
SPORT1	Au cours de l'année dernière, avez-vous fait régulièrement du sport (en dehors des trajets, du bricolage et du jardinage) ? 0 : jamais ou moins de 2 H/semaine 1 : oui, plus de 2 H/semaine 9 : absence de données.	_
SPORT2	Si oui, depuis combien d'années ? Coder en années. 00 : moins d'un an 88 : pas de sport 99 : absence de données.	_ _
TRAJ1	Au cours de l'année dernière, avez-vous fait régulièrement des trajets maison/travail à pied ou en bicyclette (> 15 mn) ? 0 : jamais ou moins de 15 mn 1 : oui, plus de 15 mn 9 : pas d'information	_
TRAJ2	Si oui, depuis combien d'années ? 00 : moins d'un an 88 : pas de trajet 99 : absence de données	_ _
BRIC1	Au cours de l'année dernière, avez-vous fait régulièrement des travaux de bricolage ou jardinage (>2 H par semaine) ? 0 : jamais ou moins de 2 H 9 : absence de données 1 : oui, plus de 2 H par semaine	_
BRIC2	Si oui, depuis combien d'années ? 00 : moins d'un an 88 : pas de bricolage ou jardinage 99 : absence de données	_ _
HARDPHYS	Laquelle des 4 conditions suivantes décrit le mieux votre activité physique actuelle en dehors de votre travail ? 1 : aucune activité physique hebdomadaire 2 : seulement une activité physique légère presque toutes les semaines 3 : une activité physique intense pendant au moins 20 mn, 1 à 2 fois par semaine. 4 : une activité physique intense pendant au moins 20 mn, 3 fois par semaine ou davantage. 9 : absence de données.	_
II.2. Tabac.		
15 CIGS	Actuellement, fumez-vous des cigarettes ? 1 : oui, régulièrement (tous les jours) 2 : non 3 : oui, occasionnellement = <1 cig/j 9 : absence de données	_
16 NUMCIGS	Ceci concerne également les cigarettes roulées à la main. Un code 2 à CIGS entraîne un code 888 à NUMCIGS. En moyenne, combien de cigarettes fumez-vous par jour ? - pour les fumeurs réguliers de cigarettes (CIGS=1) : Coder le nombre. - pour les fumeurs occasionnels de cigarettes (CIGS=3) : Coder le nombre moyen de cigarettes fumées par jour. C'est à dire, diviser par 7 le nombre de cigarettes fumées par semaine et arrondir au nombre	_ _ _

	entier le plus proche. Ex : si le sujet fume 3 cigarettes par semaine, coder 000 ; si le sujet fume entre 4 et 10 cigarettes environ par semaine, coder 001. Si le sujet fume 20 cigarettes le week-end, coder 003. - pour les non fumeurs (CIGS=2) : coder 888 - 999 : absence de données.	
17* DAYCIGS	Combien de jours par semaine fumez-vous des cigarettes ? (en principe, ceci ne concerne que les fumeurs occasionnels) 1 : 1 jour par semaine ou moins (Inclure dans ce code les sujets qui fument assez régulièrement pendant leurs semaines de congés annuels, mais seulement un jour par semaine ou moins pendant le reste de l'année) 2 : de 2 à 4 jours par semaine 3 : presque tous les jours 8 : fumeur régulier de cigarettes (CIGS=1) ou non fumeur de cigarettes (CIGS=2) 9 : absence de données.	_
TYPICIG	Quel type de cigarettes fumez-vous ? 1 : cigarettes brunes 2 : cigarettes brunes légères 3 : cigarettes blondes 4 : cigarettes blondes légères 8 : ne fume pas de cigarettes (CIGS=2) 9 : absence de données.	_
FILTRE	Fumez-vous des cigarettes avec filtre ou faites-vous usage d'un fume-cigarette avec filtre ? 1 : oui 2 : non 8 : sans objet (CIGS=2) 9 : absence de données.	_
18 EVERCIG	Avez-vous fumé régulièrement des cigarettes dans le passé ? 1 : oui, régulièrement dans le passé, mais plus maintenant 2 : non 8 : CIGS=1 9 : absence de données. Les codes 1 et 2 sont utilisés pour les sujets qui ne fument pas régulièrement de cigarettes actuellement (non fumeur actuel : CIGS=2 ou fumeur occasionnel actuel : CIGS=3)	_
ARRETER ICI, si n'a jamais fumé de cigarettes (EVERCIG = 2) Reprendre à CIGARSM		
19 STOP	Quand avez-vous cessé de fumer des cigarettes ? Enregistrer les 4 chiffres de l'année d'arrêt ou estimer celle-ci si le sujet n'est plus très sûr de l'année exacte. 8888 : sans objet (fume actuellement : CIGS=1 ou 3 ; n'a jamais fumé : EVERCIG=2) 9999 : absence de données.	_ _ _ _
20 IFLYEAR	Si vous avez cessé de fumer au cours des 12 derniers mois ? 1 : il y a moins d'1 mois 2 : entre 1 et 6 mois 3 : entre 6 et 12 mois 8 : pas dans les 12 derniers mois, <u>ou</u> fume régulièrement ou occasionnellement maintenant (CIGS=1 ou 3), <u>ou</u> n'a jamais fumé (EVERCIG=2) 9 : absence de données.	_
21* MAXCIGS	Quel est le nombre maximum de cigarettes que vous ayez fumées par jour pendant au moins un an ? Coder le nombre de cigarettes par jour. 888 : le sujet n'a jamais fumé (EVERCIG=2) 999 : absence de données.	_ _ _
22* CIGAGE	Quel âge aviez-vous quand vous avez commencé à fumer régulièrement des cigarettes ? Enregistrer l'âge de début de consommation régulière de cigarettes, en années. 98 : n'a jamais fumé (EVERCIG=2).	_

	99 : absence de données.	
INHAL	Avez-vous (aviez-vous) l'habitude d'inhaler ou d'avaler la fumée ? 1 : oui 2 : non 8 : jamais fumé (EVERCIG=2) 9 : absence de données	_
23* CIGARSM	Avez-vous déjà fumé des cigares ou des cigarillos ? 1 : oui, régulièrement maintenant. 2 : non. 3 : oui, occasionnellement maintenant (<1 cigare/cigarillo par jour). 4 : oui auparavant mais plus maintenant. 9 : absence de données.	_
24 CIGAR	Combien de cigares ou cigarillos fumez-vous par semaine ? Coder le nombre. 000 : CIGARSM=3. 888 : si CIGARSM=2 ou 4 999 : absence de données.	_ _ _
25* PIPESM	Avez-vous déjà fumé la pipe ? 1 : oui, régulièrement maintenant. 2 : non. 3 : oui, occasionnellement maintenant (<1 fois par jour). 4 : oui, auparavant, mais plus maintenant. 9 : absence de données.	_
26 PIPE	Combien de grammes de tabac fumez-vous dans votre pipe par semaine ? Coder le nombre de grammes. Coder 000, si PIPESM=3 888 : si PIPESM=2 ou 4 999 : absence de données.	_ _ _
27* OTHERSM	Pendant combien d'heures, en moyenne par jour, êtes-vous exposé(e) à la fumée d'autres personnes ? Coder le nombre approximatif d'heures. 88 : si CIGS=1 99 : absence de données.	_ _
Pour les fumeurs actuels uniquement.		
ARMED	Un médecin vous-a-t-il déjà conseillé de ne plus fumer ou de fumer moins ? 1 : oui 2 : non 8 : n'a jamais fumé 9 : absence de données.	_
ARRET1	Avez-vous déjà pensé à arrêter de fumer ? 1 : oui 2 : non 8 : non justifié (non fumeur actuel) 9 : absence de données.	_
ARRET2	Si oui, avez-vous déjà essayé d'arrêter de fumer ? 1 : oui 2 : non 8 : non justifié (non fumeur ou fumeur avec ARRET1=2) 9 : absence de données.	_
Si réponse non, passer au chapitre II.3. Alimentation		
ARRET3	Si oui, combien de fois au cours de votre vie ? Coder le nombre de tentatives. 8 : question non justifiée 9 : absence de données	_
ARRET4	Combien de temps a duré la plus longue période au cours de laquelle vous avez effectivement cessé totalement de fumer ? Coder en semaines. 8888 : non justifié 9999 : absence de données.	_ _ _ _

II.3. Alimentation

LUNCH	Où prenez-vous le plus souvent votre repas de midi ? 1 : au domicile 2 : au restaurant d'entreprise 3 : à l'extérieur (brasserie, restaurant) 4 : sur place (gamelle, casse-croûte, sandwich) 5 : pas de repas de midi 6 : autres lieux (préciser :) 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
DEJDIN	Que consommez-vous (boissons ou aliments) entre le déjeuner et le dîner ? (addition possible) 0 : rien 1 : casse-croûte, sandwich, etc... 2 : autres aliments 4 : café 8 : thé 16 : lait 32 : eau ou autres boissons non alcoolisées 64 : boissons alcoolisées 999 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
DINPLA	Où prenez-vous le plus souvent votre repas du soir ? 1 : au domicile 2 : au restaurant d'entreprise 3 : à l'extérieur (brasserie, restaurant) 4 : sur place (gamelle, casse-croûte, sandwich) 5 : pas de repas le soir 6 : autres lieux (préciser :) 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
ALCOM0	Habituellement (≥1 dose/sem), consommez-vous des boissons alcoolisées : 1 : oui 2 : non 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
COREG	Age de début de la consommation régulière de boissons alcoolisées. (Au moins 3 doses par semaine pendant 3 mois) 88 : n'a jamais consommé de boissons alcoolisées	<input type="checkbox"/>

Compléter le tableau "ALCOOL"
STOP si ALCOM0 = 2 et si Tableau = 0

PERACT	Durée de la période actuelle de consommation (en années). 00 : ne consomme pas régulièrement des boissons alcoolisées 01 : si plus de 3 mois et moins d'un an	<input type="checkbox"/>
	Coder en années la durée de la période pendant laquelle la consommation a été du même ordre de grandeur que la consommation actuelle. 99 : absence de données.	

ALCOM1-ALCOM4 : Consommez-vous des boissons alcoolisées :

ALCOM1	Au petit-déjeuner ou au casse-croûte du matin 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM0 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALCOM2	Au repas de midi 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM0 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALCOM3	Au repas du soir 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM0 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALCOM4	Lors des repas de fête (dimanche, anniversaire, ...) 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM0 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>

ALMID1-ALMID4 : Consommez-vous des boissons alcoolisées au repas de midi, le faites-vous habituellement :

ALMID1	A la maison 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM2 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALMID2	A la cantine 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM2 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>

ALMID3	Avec un casse-croûte 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM2 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALMID4	Au restaurant 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM2 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALSOIR1-ALSOIR2	Consommez-vous des boissons alcoolisées au repas du soir, le faites-vous habituellement :	
ALSOIR1	A la maison 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM3 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALSOIR2	Au restaurant 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM3 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALAUTRE	Vous arrive-t-il de consommer des boissons alcoolisées en dehors des repas et des apéritifs ? 1 : oui 2 : non 8 : ALCOM0 = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALLIEU1-ALLIEU4	Dans quelle(s) circonstance(s) les consommez-vous ?	
ALLIEU1	Dans un café 1 : oui 2 : non 8 : ALAUTRE = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALLIEU2	Chez des amis, des voisins 1 : oui 2 : non 8 : ALAUTRE = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALLIEU3	A la maison 1 : oui 2 : non 8 : ALAUTRE = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALLIEU4	Autre 1 : oui 2 : non 8 : ALAUTRE = 2 9 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>
ALCOMB	Combien de fois par semaine ? 88 : ALAUTRE = 2 99 : ne sait pas	<input type="checkbox"/>

Consommation par semaine :

VINSEM	Vin consommation (en ml d'alcool/semaine)	<input type="checkbox"/>
CIDSEM	Cidre consommation (en ml d'alcool/semaine)	<input type="checkbox"/>
BIERSEM	Bière consommation (en ml d'alcool/semaine)	<input type="checkbox"/>
APESEM	Apéritifs consommation (en ml d'alcool/semaine)	<input type="checkbox"/>
DIGESEM	Digestifs consommation (en ml d'alcool/semaine)	<input type="checkbox"/>

(se reporter au tableau "Alcool")

ROUGE1-ROUGE4 : Si vous consommez des vins rouges, indiquez ci-dessous leur appellation (Bordeaux, Bourgogne, Cotes du Rhône, etc...) même si vous en buvez de façon occasionnelle ou quotidienne.

Coder la fréquence (ROUGE, BLANC, ROSE)
0 : ne consomme jamais
1 : consomme occasionnellement
2 : consomme tous les jours ou presque
8 : sans objet (VINSEM = 0000)
9 : absence de données

	Type de vin rouge (en clair)	Fréquence	Code
ROUGE1	Vins de table (1 litre) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUGE2	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUGE3	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUGE4	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BLANC1-BLANC3 : Si vous consommez des vins blancs, indiquez ci-dessous leur appellation (Champagne, Sauternes, Riesling, etc...) même si vous en buvez de façon occasionnelle ou quotidienne.

	Type de vin blanc (en clair)	Fréquence	Code
BLANC1	Vins de table (1 litre) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLANC2	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLANC3	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ROSE1-ROSE3 : Si vous consommez des vins rosés, indiquez ci-dessous leur appellation (Cotes de Provence, Listel, etc...) même si vous en buvez de façon occasionnelle ou quotidienne.

	Type de vin rosé (en clair)	Fréquence	Code
ROSE1	Vins de table (1 litre) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROSE2	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROSE3	Vins de qualité Supérieur (75 cl) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Insérer le tableau ALCOOL

JOUR	VIN		CIDRE		BIERE						APERITIFS			DIGESTIFS	
	10° verre 12 cl	12° verre 12 cl	5° verre 12 cl	5° verre 12 cl	Ordinaire 6° demi 25 cl	Luxe blonde 6° bouteille 25 cl	Luxe brune 6° bouteille 25 cl	Whisky 45° dose * 2 cl	Vins cuits 20° verre 6 cl	Whisky 40° verre 6 cl	Forts 40° verre 2 cl	Liqueurs 20° verre 2 cl			
LUNDI															
MARDI															
MERCREDI															
JEUDI															
VENDREDI															
SAMEDI															
DIMANCHE															

* Dans le midi, on utilise aussi la "momi" de 1 cl, soit 4,5 millilitres d'alcool par dose

III/ OPINIONS ET COMPORTEMENTS VIS A VIS DE LA PREVENTION.

PREC A votre avis, existe-t-il des précautions à prendre pour éviter une maladie du cœur comme un infarctus du myocarde ?
1: oui 2: non 9: absence de données (ne sait pas).

Si réponse non ou 9, passer directement à la question AVIS (coder 8 de SURV1 à QUELLES).

SURV1- AUTRES : Si oui, quelles précautions ?
Enregistrer les réponses spontanées (code 1) en utilisant la liste d'items de SURV1 à AUTRES.

Ne faire aucun commentaire et ne pas suggérer de réponse.

1: précautions signalées spontanément par le sujet.
8: question non justifiée (réponse 2 ou 9 en PREC)
9: absence de données (précaution non signalée).

1. SURVEILLANCE :

SURV1 1.1- Surveiller son poids
SURV2 1.2- Surveiller son cholestérol
SURV3 1.3- Surveiller sa tension artérielle
SURV4 1.4- Surveiller son taux de sucre dans le sang
SURV5 1.5- Se faire surveiller par son médecin

2. REGIME :

REGIM1 2.1- Régime pour ne pas grossir ou pour maigrir
REGIM2 2.2- Manger moins gras
REGIM3 2.3- Usage d'huiles ou de margarines particulières (riches en AG polyinsaturés)
REGIM4 2.4- Manger davantage de légumes verts, crudités, fibres, poissons, etc...
REGIM5 2.5- Régime pauvre en sel
REGIM6 2.6- Régime pauvre en alcool
REGIM7 2.7- Régime pauvre en sucres ou pour le diabète
REGIM8 2.8- Autre régime

3. EXERCICE PHYSIQUE :

EXER 3-1 Exercice physique ou sport

4. TABAC :

TAB1 4.1- Ne pas fumer
TAB2 4.2- Fumer moins ou avec certaines précautions (filtre, cigarettes légères, etc...)

5. COMPORTEMENT :

STRESS 5.1- Eviter le surmenage, le stress, etc...
SOMM 5.2- Bien dormir
SOUCI 5.3- Eviter les soucis, les disputes, etc...

6. AUTRES PRECAUTIONS :

AUTRES 6.1- Autres précautions
PREAGE A partir de quel âge pensez-vous qu'il faille prendre de telles précautions ?
Coder l'âge en années.
88: PREC = 2 ou 9 99: absence de données.

EFFIC A votre avis, ces précautions peuvent-elles être efficaces ?
1: oui 2: non 3: oui, avec réserve (un peu, peut-être, etc...)
8: non justifié (réponse 2 ou 9 à PREC) 9: absence de données.

VOUS Vous-même, avez-vous pris de telles précautions ?
1: oui 2: non

8 : non justifié (réponse 2 ou 9 à PREC) 9 : absence de données.

QUELLES Si oui, lesquelles ?

.....

.....

.....

Coder les numéros correspondant aux précautions énumérées (entre 1.1 et 6.1)

AVIS1-AVIS11 : A votre avis, les maladies du cœur dépendent-elles :
Enumérer lentement les différentes causes possibles de AVIS1 à AVIS11 et enregistrer chaque réponse :

1 : oui 2 : non 3 : oui avec réserve (un peu, peut-être, etc...)
 8 : ne sait pas 9 : absence de données.

AVIS1 .. de l'alimentation

AVIS2 .. du taux de cholestérol

AVIS3 .. de l'hypertension artérielle

AVIS4 .. du tabac

AVIS5 .. de l'alcool

AVIS6 .. des conditions de travail

AVIS7 .. des soucis

AVIS8 .. du surmenage

AVIS9 .. du manque de sommeil

AVIS10 .. du café

AVIS11 .. des antécédents de maladie cardiaque dans la famille (hérédité)

AVIS12 .. du taux de sucre

AVIS13 .. du manque d'activité physique

PREVHTA Pensez-vous qu'il existe des moyens pour prévenir l'hypertension artérielle (autrement que par des médicaments) ?

01 : non 02 : je ne sais pas

Si la réponse est oui et que soit citée spontanément la réduction (ou la suppression), coder alors la réponse :

04 : du sel 08 : de l'alcool

16 : du poids 32 : du stress

99 : absence de données.

CHOLES Avez-vous déjà entendu parler des précautions à prendre vis-à-vis du cholestérol et de l'hypercholestérolémie ou avez-vous lu quelque chose à ce sujet ?

1 : oui 2 : oui un peu ou je n'y ai pas prêté attention

3 : non 9 : absence de données.

ALC Selon vous, en moyenne, combien de verres d'alcool (vin, bière, apéritif, etc...) peut-on consommer par jour sans conséquence sur la santé ?

Coder le nombre de verres.

Si <1 verre, coder 00. 99 : absence de données.

FATINH Si vous vous sentiez inhabituellement fatigué(e), à qui demanderiez-vous en premier un avis ?

1 : à votre médecin de famille

2 : à un médecin généraliste

3 : à un médecin spécialiste

4 : à une consultation de dispensaire

5 : à une consultation hospitalière

6 : à un autre médecin (parent, ami, etc...)

7 : à un homéopathe

8 : à un non médecin (préciser :)

9 : absence de données.

MALBEN Devant un "mal de gorge", que faites-vous habituellement ?

1 : attendre d'abord pour voir l'évolution

2 : appel rapide au médecin de famille

3 : appel rapide à un médecin généraliste

4 : appel rapide à un médecin spécialiste

5 : consultation dès que possible au dispensaire

6 : consultation dès que possible à l'hôpital

7 : consultation aux urgences de l'hôpital

9 : absence de données.

Coder 1 si l'appel à un médecin ou la consultation sont différés (2 jours au moins) dans l'espoir d'une guérison spontanée.

MALGRA Devant une perte de connaissance chez l'un de vos proches, que feriez-vous ?

1 : appel en urgence au médecin de famille

2 : appel en urgence à un généraliste

3 : appel en urgence à un spécialiste

4 : se rendre immédiatement aux urgences de l'hôpital

5 : appel immédiat au SAMU, ou aux pompiers

6 : autre (préciser :)

9 : absence de données.

HOSP En dehors d'un cas d'extrême urgence, accepteriez-vous une hospitalisation (hôpital ou clinique) conseillée par un médecin pour faire des examens ?

1 : oui, facilement

2 : oui, mais difficilement (si le médecin insiste beaucoup)

3 : non

9 : absence de données.

DOUL En cas de douleur forte dans la poitrine apparaissant lorsque vous faites un effort, par exemple monter un escalier, que feriez-vous ?

1 : je me reposerais

2 : j'irais consulter un généraliste

3 : j'irais consulter un spécialiste

4 : j'irais consulter à l'hôpital en urgence

5 : je ferais appel à un service d'urgence médicale

6 : j'irais consulter un spécialiste de médecine "douce" ou "parallèle" (homéopathie, acupuncture)

8 : je ferais appel à un non médecin (magnétiseur, médecine traditionnelle)

9 : absence de données.

IV. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

IV.1. Pression artérielle

30* BPRECD Votre pression artérielle a-t-elle été mesurée au cours des 12 derniers mois ?

1 : oui 2 : non 9 : absence de données.

28 HIBP Un médecin (ou autre personnel de santé) vous a-t-il déjà dit que votre pression artérielle était trop élevée ?

1 : oui 2 : non 9 : absence de données.

Si "non" à HIBP, passer aux questions sur le cholestérol

REGTA1 Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un régime pour votre tension et, si oui, lequel ?

0 : non 1 : oui, sans sel
2 : oui, sans alcool 4 : oui, amaigrissant
8 : HIBP = 2 9 : absence de données.

REGTA2 Avez-vous rencontré des difficultés pour suivre ce régime ?

1 : oui 2 : non
8 : REGTA1 = 0, 8 ou 9 9 : absence de données.

REGTA3 Si oui, quelles difficultés ? (addition possible)

1 : régime désagréable (perte d'appétit, troubles digestifs, etc...)
2 : régime difficile à suivre en pratique (repas au travail, à l'hôtel, etc...)
4 : régime mal accepté par mon entourage
8 : régime coûteux
16 : autres difficultés (détail en clair.....)
88 : REGTA2 = 2, 8 ou 9
99 : absence de données.

TRTA1 Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un traitement pour la tension ?

1 : oui 2 : non
8 : non justifié (HIBP=2) 9 : absence de données.

29 DRUGS Actuellement, suivez-vous un traitement pour la tension ? (ceci concerne les 2 semaines précédant l'examen)

1 : oui
2 : non
3 : le sujet suit un traitement antihypertenseur, mais n'est pas sûr de l'avoir suivi au cours des 2 dernières semaines ou que ce traitement soit antihypertenseur.
8 : non justifié (HIBP=2)
9 : absence de données.

Si "oui" à l'une des 2 questions précédentes, poser les 9 questions suivantes (TRTA2 à TRTA10). Si "non", passer à TRTA11.

TRTA2 Pendant combien de temps l'avez-vous suivi au cours des 12 derniers mois ? Coder en semaines.

88 : DRUG = 2 et TRTA1 = 2 99 : absence de données.

TRTA3-TRTA8 Quel traitement ?

Noter soigneusement le nom du médicament et la forme précise de sa présentation (dose, Libération Prolongée, Retard, etc...).

Six médicaments différents peuvent être enregistrés (de TRTA3 à TRTA8). En cas de doute sur l'indication du médicament, se reporter à la liste des antihypertenseurs. Les médicaments ne figurant pas sur cette liste, mais qui seraient prescrits pour la tension (?), seront notés en clair.

Les médicaments sont codés à l'aide de 10 colonnes selon le code de l'Etude PRIME à partir du GNP 94.

TRTA3

TRTA4

TRTA5

TRTA6

TRTA7

TRTA8

TRTA9 Si vous avez actuellement arrêté ce traitement, pour quelle raison

l'avez-vous fait ? (addition possible)
0 : Pas d'arrêt du traitement
1 : traitement mal supporté (symptômes désagréables)
2 : devant des intolérances biologiques
4 : traitement contraignant
8 : doute sur la nécessité du traitement
16 : coût élevé
32 : sans raison très précise
64 : autres (détail en clair.....)
88 : TRTA1 = 2, 8 ou 9
99 : absence de données.

TRTA10 L'avez-vous arrêté sur le conseil de votre médecin ?

1 : oui 2 : non
8 : sans objet 9 : absence de données.

TRTA11- Combien de fois avez-vous consulté un médecin pour votre problème

TRTA13 de tension au cours des 12 derniers mois ?
Coder le nombre de fois
00 : pas de consultation 88 : HIBP = 2 99 : absence de données.

TRTA11 Généraliste

TRTA12 Spécialiste (y inclus en clinique privée)

TRTA13 Médecin hospitalier public

TRTA14 Au cours des 12 derniers mois, combien de jours avez-vous été hospitalisé(e) à cause de votre tension (bilan) ?

Coder le nombre de jours.
00 : Pas d'hospitalisation 88 : HIBP = 2 99 : absence de données.

TRTA15 Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu une prise de sang pour votre tension (bilan de surveillance du traitement) ?

Coder le nombre de prises de sang.
00 = Pas de prise de sang 88 = HIBP = 2 99 : absence de données.

IV.2. Cholestérol

34* CHRECD Votre taux de cholestérol a-t-il été mesuré au cours des 12 derniers mois ?

1 : oui 2 : non 9 : absence de données.

31* HICH Un médecin (ou autre personnel de santé) vous a-t-il déjà dit que vous aviez un taux trop élevé de cholestérol ?

1 : oui 2 : non 9 : absence de données.

Si "non" à HICH, passer aux questions sur le diabète.

REGCT1 Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un régime pour diminuer votre taux de cholestérol dans le sang prescrit par un médecin ?

1 : oui 2 : non
8 : HICH = 2 9 : absence de données.

32* CHDT Le suivez-vous encore actuellement ?

1 : oui
2 : non
3 : le sujet suit un régime, mais ne sait pas si c'est pour diminuer son taux de cholestérol
8 : le sujet n'a jamais été informé qu'il avait un taux élevé de cholestérol (HICH=2)
9 : absence de données.

REGCT2	Avez-vous rencontré des difficultés pour suivre ce régime ? 1 : oui 2 : non 8 : CHDT = 2, 8 ou 9 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
REGCT3	Si oui, quelles difficultés ? (addition possible) 1 : régime désagréable (perte d'appétit, troubles digestifs, etc) 2 : régime difficile à suivre en pratique (repas au travail, à l'hôtel, etc) 4 : régime mal accepté par mon entourage 8 : régime coûteux 16 : autres difficultés (détail en clair.....) 88 : REGT2 = 2, 8 ou 9 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
TRCT1	Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un traitement pour le cholestérol ? 1 : oui 2 : non 8 : non justifié (HICH=2) 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
33' CHR	Actuellement, suivez-vous un traitement pour le cholestérol prescrit par un médecin ou un autre personnel de santé ? (cette question MONICA OMS ne concerne que les <u>2 semaines précédant l'examen</u>) 1 : oui 2 : non 3 : la prise de médicaments pour diminuer le taux de cholestérol est mentionnée, mais le sujet n'est plus sûr qu'il les a pris au cours des 2 dernières semaines <u>ou bien</u> il n'est plus sûr que ces médicaments servaient à faire baisser son taux de cholestérol 8 : le sujet n'a jamais été informé qu'il avait un taux élevé de cholestérol (HICH=2) 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>

Si "oui" à l'une des 2 questions précédentes, poser les 7 questions suivantes (TRCT2 à TRCT8). Si "non", passer directement à TRCT9.

TRCT2	Pendant combien de temps l'avez-vous suivi au cours des 12 derniers mois ? Coder en semaines. 88 : CHR = 2 et TRCT1 = 2 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
--------------	--	--------------------------

TRCT3-TRCT6 Quel traitement ?

Noter soigneusement le nom du médicament et la forme précise de sa présentation (dose, Libération Prolongée, Retard, etc...).

Quatre médicaments différents peuvent être enregistrés (de TRCT3 à TRCT6). En cas de doute sur l'indication du médicament, se reporter à la liste des hypolipémiants. Les médicaments ne figurant pas sur cette liste, mais qui seraient prescrits pour le cholestérol (?), seront notés en clair. Les médicaments sont codés à l'aide de 10 colonnes selon le code de l'Etude PRIME à partir du GNP 94.

TRCT3	<input type="checkbox"/>
TRCT4	<input type="checkbox"/>
TRCT5	<input type="checkbox"/>
TRCT6	<input type="checkbox"/>

TRCT7	Si vous avez arrêté ce traitement, pour quelles raisons l'avez-vous fait ? (addition possible) 0 : pas d'arrêt du traitement 1 : traitement mal supporté (symptômes désagréables) 2 : devant des intolérances biologiques 4 : traitement contraignant 8 : doute sur la nécessité du traitement 16 : coût élevé 32 : sans raison très précise 64 : autres (détail en clair.....) 88 : CHR = 2 et TRCT = 2 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
--------------	---	--------------------------

TRCT8	L'avez-vous arrêté sur le conseil de votre médecin ? 1 : oui 2 : non 8 : CHR = 2 et TRCT = 2 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
TRCT9-TRTA1	Combien de fois avez-vous consulté un médecin pour votre cholestérol au cours des 12 derniers mois ? Coder le nombre de fois 00 : pas de consultation 88 : HICH = 2 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
TRCT9	Généraliste	<input type="checkbox"/>
TRCT10	Spécialiste (y inclus en clinique privée)	<input type="checkbox"/>
TRCT11	Médecin hospitalier	<input type="checkbox"/>
TRCT12	Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu une prise de sang pour le cholestérol ? Coder le nombre de prises de sang 00 : Pas de prise de sang 88 : HICH = 2 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>

IV.3. DIABETE

MESDIAB	A-t-on déjà recherché chez vous la présence d'un diabète : prise de sang pour doser le sucre ou l'hémoglobine glycosylée et/ou analyse d'urines pour rechercher du sucre ? 1 : oui 2 : non 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
DERDIAB	Quand ce dosage et/ou cette recherche ont-ils été effectués pour la dernière fois ? Coder en mois le délai entre ce dosage et/ou cette recherche et la date de l'examen. 888 : non justifié 999 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
DIABMED	Un médecin (ou autre personnel de santé) vous a-t-il déjà dit que vous étiez diabétique ? 1 : oui 2 : non 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
DIABMEN	(si réponse "non" à DIABMED) Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une menace de diabète ou un taux trop élevé de sucre dans le sang ? 1 : oui 2 : non 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>

Si "non" à DIABMED et DIABMEN, passer aux questions sur "dépistage et examens complémentaires".

ANDIAB	Quelle est l'année de découverte de votre diabète ? Coder l'année. 00 : non justifié (DIABMED=2) 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
REGDIAB1	Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un régime pour le diabète ou une menace de diabète ? 1 : oui, diabète 3 : oui, menace (si doute entre 1 et 3, coder 3) 2 : non 8 : DIABMED = 2 et DIABMEN = 2 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
REGDIAB2	Avez-vous rencontré des difficultés pour suivre ce régime ? 1 : oui 2 : non 8 : REGDIAB1 = 2 ou 9 9 : absence de données.	<input type="checkbox"/>
REGDIAB3	Si oui, quelles difficultés ? (addition possible) 0 : Pas de difficulté pour ce régime 1 : régime désagréable (perte d'appétit, troubles digestifs, etc...) 2 : régime difficile à suivre en pratique (repas au travail, à l'hôtel, ...) 4 : régime mal accepté par mon entourage 8 : régime coûteux 16 : autres difficultés (détail en clair.....) 88 : REGDIAB1 = 2 ou 9 99 : absence de données.	<input type="checkbox"/>

TRDIAB2 Au cours des 12 derniers mois, avez-vous suivi un traitement pour le diabète ou une menace de diabète ?

1 : oui, diabète
2 : non
3 : oui, menace de diabète (si doute entre 1 et 3, coder 3)
8 : DIABMED = 2 et DIABMEN = 2
9 : absence de données.

TRDIAB1 Actuellement suivez-vous un traitement (injection ou comprimés) pour le diabète ou une menace de diabète ? Cette question ne concerne que les deux semaines précédant l'examen.

1 : oui, diabète
2 : non
3 : oui, menace de diabète (si doute entre 1 et 3, coder 3)
8 : DIABMED = 2 et DIABMEN = 2
9 : absence de données.

Si "oui" à l'une des 2 questions précédentes, poser les 7 questions suivantes (TRDIAB3 à TRDIAB9). Si "non, passer directement à TRDIAB10.

TRDIAB3 Pendant combien de temps l'avez-vous suivi au cours des 12 derniers mois ?

Coder en semaines.
88 : TRDIAB1 = 2, 8 ou 9 et TRDIAB2 = 2, 8 ou 9
99 : absence de données

TRDIAB4-TRDIAB7 : Quel traitement ?

Noter soigneusement le nom du médicament et la forme précise de sa présentation (dose, Libération Prolongée, Retard, etc...).

Quatre médicaments différents peuvent être enregistrés (de TRDIAB4 à TRDIAB7). En cas de doute sur l'indication du médicament se reporter à la liste des antidiabétiques. Les médicaments ne figurant pas sur cette liste, mais qui seraient prescrits pour le diabète (?), seront notés en clair.

Les médicaments sont codés à l'aide de 10 colonnes selon le code de l'Etude PRIME à partir du GNP 94.

TRDIAB4

TRDIAB5

TRDIAB6

TRDIAB7

TRDIAB8 Si vous avez arrêté ce traitement, pour quelles raisons l'avez-vous fait ? (addition possible)

0 : Pas d'arrêt du traitement
1 : traitement mal supporté (symptômes désagréables)
2 : devant des intolérances biologiques
4 : traitement contraignant
8 : doute sur la nécessité du traitement
16 : coût élevé
32 : sans raison très précise
64 : autres (détail en clair.....)
88 : TRDIAB1 = 2, 8 ou 9 et TRDIAB2 = 2, 8 ou 9
99 : absence de données.

TRDIAB9 L'avez-vous arrêté sur le conseil de votre médecin ?

1 : oui 8 : TRDIAB1 = 2, 8 ou 9 et TRDIAB2 = 2, 8 ou 9
2 : non 9 : absence de données.

TRDIAB10 Combien de fois avez-vous consulté médecin pour votre diabète ou votre menace de diabète au cours des 12 derniers mois ?

TRDIAB13 Coder le nombre de fois. 00 : pas de consultation
88 : DIABMED = 2 et DIABMEN = 2 99 : absence de données.

TRDIAB10 Généraliste

TRDIAB11 Spécialiste (y inclus en clinique privée)

TRDIAB12 Médecin hospitalier public

TRDIAB13 Médecin hospitalier (autre que TRDIAB12)

TRDIAB14 Au cours des 12 derniers mois, combien de jours avez-vous été hospitalisé(e) pour votre diabète ou votre menace de diabète ?

Coder le nombre de jours. 00 : Pas d'hospitalisation
88 : Pas de diabète 99 : absence de données.

TRDIAB15 Combien de fois avez-vous eu une prise de sang dans un laboratoire de ville ou à l'hôpital pour votre diabète ou votre menace de diabète au cours des 12 derniers mois ?

Coder le nombre de prises de sang. 00 : Pas de prise de sang
88 : Pas de diabète ou de menace de diabète 99 : absence de données.

Si réponse "oui" à DIABMED, poser les 14 questions suivantes (DIAB1 à DIAB14). Sinon, passer directement au chapitre IV.4. Dépistage et examens complémentaires.

DIAB1 Actuellement, réalisez-vous une surveillance de la glycémie au laboratoire ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB2 Actuellement, réalisez-vous une autosurveillance de la glycémie ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB3 S'agit-il d'une autosurveillance par lecture de couleurs sur bandelettes sanguines ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB4 S'agit-il d'une autosurveillance par lecture de couleurs sur bandelettes urinaires ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB5 S'agit-il d'une autosurveillance par utilisation d'un lecteur de glycémie ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB6 Combien de fois surveillez-vous votre glycémie par auto-surveillance (bout du doigt) au cours d'une semaine habituelle ?

Coder le nombre de fois. 00 : si <1 fois
88 : pas de surveillance 99 : absence de données.

DIAB7 Avez-vous déjà bénéficié d'une formation concernant l'auto-surveillance glycémique ? (durée supérieure à 30 minutes)

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB8 Avez-vous déjà bénéficié d'une formation concernant l'hypoglycémie ? (durée supérieure à 30 minutes)

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB9 Avez-vous déjà bénéficié d'une formation concernant l'activité physique ? (durée supérieure à 30 minutes)

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB10 Avez-vous déjà bénéficié d'une formation concernant les aliments et les boissons adaptés au diabète ? (durée supérieure à 30 minutes)

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB11 Avez-vous déjà bénéficié d'une formation concernant les soins de pied ? (durée supérieure à 30 minutes)

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB12 Avez-vous eu un examen des yeux chez un ophtalmologue au cours des 12 derniers mois ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB13 Avez-vous eu un fond d'oeil au cours des 12 derniers mois ?

1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

DIAB14 Avez-vous eu une angiographie rétinienne à la fluorescéine au cours des 12 derniers mois ?
 1 : oui 2 : non 8 : non justifié 9 : absence de données.

IV.4. Dépistage et examens complémentaires

BILAN Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu un bilan de santé systématique (ou "check-up") ? (addition possible)
 0 : Pas de Bilan 1 : Médecine du Travail
 2 : Sécurité Sociale 4 : autre (.....)
 9 : absence de données.

EXAM1- Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu l'un des examens
 EXAM6 suivants ?

EXAM1 ECG

EXAM2 Epreuve d'effort

EXAM3 Echographie cardiaque

EXAM4 Echodoppler carotidien

EXAM5 Holter tensionnel

EXAM6 Echographie rénale

EXAM7 Bilan biologique
 Coder le nombre de fois.
 Si le même examen a été effectué plus de 8 fois, coder 8
 0 : pas d'examen 9 : absence de données

ANTFAM ANTECEDENTS FAMILIAUX

I	A	A	A	D	H	H	A
N	N	R	V	I	Y	Y	U
F	G	T	C	A	P	P	T
A	I	E		B	E	E	R
R	N		E	R	R	E	
C	E	R			T	L	
T	P	I			E	I	
U	O	T			N	P	
S	I	R			S	E	
	T	I			I	M	
	R	E			O	I	
	I				N	E	
	N						
	E						

Numéro membre Age actuel Age de décès Age de découverte de la maladie

01	1																			
02	1																			
03	1																			
04	1																			
11	1																			
12	1																			

01 : Grand-père paternel
 02 : Grand-mère paternelle
 03 : Grand-père maternel
 04 : Grand-mère maternelle
 11 : Père
 12 : Mère

99 : ne connaît pas l'âge de décès ou l'âge de découverte de la maladie

Si l'âge est de 99 ans ou plus coder 98

VI/ ETAT DE SANTE

V.1. Etat de santé actuel (à l'exclusion de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et du diabète)

SANTACT Actuellement, vous estimez-vous en bonne santé ?
 1 : oui 2 : oui, mais pas parfaitement
 3 : non 9 : absence de données.

SANTRAP Par rapport aux hommes (femmes) de votre âge, comment situez-vous votre état de santé ?
 1 : en meilleure santé que la moyenne 2 : comme la moyenne
 3 : en moins bonne santé que la moyenne 9 : absence de données.

QUELMAL Pour quelle(s) maladie(s) êtes-vous traité(e) ou suivi(e) ? (code OMS)

MAL1

MAL2

MAL3

8888 : pas de maladie 9999 : absence de données.

DRUGACT Actuellement (15 derniers jours) quels médicaments prenez-vous régulièrement ? Noter également les traitements pour la ménopause et la contraception et penser aux patchs à la nicotine.

DRUGACT1

DRUGACT2

DRUGACT3

DRUGACT4

DRUGACT5

DRUGDER En dehors d'un traitement régulier, avez-vous pris des médicaments la veille et lesquels (anti-douleur, antibiotique, fortifiants) ?

DRUGDER1

DRUGDER2

DRUGDER3

DRUGDER4

MALAD Quelle maladie ou intervention avez-vous eu au cours de votre vie en dehors des maladies actuelles pour lesquelles vous êtes suivi(e) ?

MALAD1

MALAD2

MALAD3

V.2. Sexe féminin uniquement

36* MENOP Avez-vous toujours des règles régulières ?
 1 : oui, elle a toujours des règles régulières (selon son schéma habituel).
 2 : si elle a eu des règles au cours des 6 derniers mois, mais pas aussi régulièrement qu'auparavant (à l'exclusion de la grossesse).
 3 : si elle n'a pas eu de règles depuis 6 mois ou plus.
 4 : si elle n'a pas eu de règles depuis plus de 12 mois.
 8 : code à utiliser pour le sexe masculin et les femmes enceintes
 9 : absence de données.

Un code 1, 2 ou 8 entraîne un code 88 à AGEM.

Un code 1 ou 8 entraîne un code 8 à HORM

Un code 3, 4 ou 8 entraîne un code 8 à PILL

39* PILL Au cours des deux derniers mois, avez-vous pris des pilules

contraceptives ou avez-vous eu des injections à but contraceptif ?

1 : oui 2 : non

8 : pour le sexe masculin, les femmes ménopausées ou enceintes (MENOP=3, 4 ou 8) 9 : absence de données.

ENFANT Avez-vous eu au moins un enfant d'un poids de naissance supérieur à 4 kg ?

1 : oui 2 : non 8 : sexe masculin 9 : absence de données

37* AGEM (pour les femmes ménopausées) Quel âge aviez-vous quand vos règles se sont arrêtées complètement ou début du traitement oestro-progestatif pour la ménopause ?

Coder l'âge (en années) auquel la femme n'a plus eu de règles depuis 6 mois.

88 : si MENOP=1, 2 ou 8 99 : absence de données.

MENOCHIR Cette ménopause est-elle due à une opération ?

1 : oui 2 : non 8 : MENOP=1, 2 ou 8 9 : absence de données.

38* HORM (pour les femmes ménopausées) Avez-vous pris, au cours de ce dernier mois, un traitement hormonal (oestrogènes ou oestro-progestatif) pour votre ménopause ?

1 : oui 2 : non 8 : sans objet 9 : absence de données.

TRMENO Si oui, prenez-vous ce traitement actuellement ?

1 : depuis plus d'un an 2 : depuis moins d'un an

3 : non 8 : si MENOP=1, 2 ou 8 et HORM=2

9 : absence de données.

V.3. Aspirine

35* ASP Au cours des deux dernières semaines, avez-vous pris de l'aspirine pour prévenir ou soigner une maladie de cœur ?

1 : oui

2 : non, le sujet ne prend pas régulièrement de l'aspirine. Inclure dans ce code les personnes qui ont pris occasionnellement de l'aspirine au cours des deux dernières semaines.

3 : le sujet prend de l'aspirine, mais dans un autre but que la prévention ou le traitement des maladies de cœur.

9 : absence de données.

ASPDEL Depuis combien de temps prenez-vous ainsi de l'aspirine ?

Coder en années.

Si 7 ou plus, coder 7. 8 : si ASP=2 9 : absence de données.

VII INDICATEURS DE PRISE EN CHARGE SANITAIRE

VACTET Quand avez-vous été vacciné pour la dernière fois contre le tétanos ?
 Coder l'année.

00 : n'a jamais été vacciné 99 : absence de données.

MEDTRAV Quand avez-vous eu la dernière visite de médecine du travail ?
 Coder l'année. 00 : n'a jamais eu de visite de médecine du travail.
 99 : absence de données.

DENT En moyenne, combien de fois par an êtes-vous allé(e) chez le dentiste au cours des dernières années ?

Coder le nombre de consultations 9 : absence de données

POIDS Avec quelle fréquence approximative vous pesez-vous ?

1 : une fois/mois ou plus 2 : plusieurs fois/an, mais <1 fois/mois

3 : moins d'une fois/an 4 : ne s'est pas pesé depuis plusieurs années

8 : ne se pèse jamais 9 : absence de données.

Sexe féminin seulement.

GYNE1 Avez-vous consulté un médecin pour un examen gynécologique au cours des 12 derniers mois ?

1 : oui 8 : n'a jamais eu cet examen et sexe masculin

2 : non 9 : absence de données.

Les deux sexes.

FRAIS	Quel système de prise en charge des frais de maladie (type Sécurité Sociale) vous concerne-t-il ? 1 : régime général des travailleurs salariés 2 : régime général local (Bas-Rhin) 3 : régime particulier : Mines, SNCF, etc.. 4 : régime agricole 5 : régime des travailleurs non salariés 6 : aide médicale 7 : assurance privée 8 : aucune prise en charge 9 : absence de données.	_
MUTU	Avez-vous, en plus de la Sécurité Sociale, une mutuelle ou une assurance complémentaire ? 1 : oui 2 : non 8 : non justifié (FRAIS=8) 9 : absence de données.	_
LONGDUR	Si votre médecin vous prescrivait un traitement de longue durée, pour plusieurs années, coûtant 300 francs par mois, cela vous poserait-il un problème financier pour payer le ticket modérateur ou avancer les frais ? 1 : oui 2 : non 9 : absence de données.	_

VII/ DEPISTAGE DES MALADIES AUTRES QUE CARDIOVASCULAIRES

GYNE2	De quand date votre dernier frottis vaginal ? 0 : n'a jamais eu cet examen 1 : de moins de 6 mois 2 : de 6 à 12 mois 3 : de 12 à 24 mois 4 : de 24 à 36 mois 5 : de plus de 36 mois 8 : sexe masculin 9 : absence de données.	_
EXAMSEIN	Avez-vous l'habitude d'examiner vous-même vos seins et, si oui, avec quelle fréquence le faites-vous ? 1 : une fois par trimestre ou plus 2 : une fois par an 3 : moins d'une fois par an 8 : ne l'a jamais fait et sexe masculin 9 : absence de données.	_
MAMMO1	Avez-vous déjà eu une mammographie ? 0 : jamais 1 : une fois 2 : deux fois et plus 8 : sexe masculin 9 : absence de données.	_
MAMMO2	De quand date votre dernière mammographie ? 0 : n'a jamais eu cet examen 1 : de moins de 6 mois 2 : de 6 à 12 mois 3 : de 12 à 24 mois 4 : de 24 à 36 mois 5 : de plus de 36 mois 8 : sexe masculin 9 : absence de données.	_
MAMMO3	Etait-ce une mammographie de dépistage ou de diagnostic ? 1 : diagnostic 2 : dépistage 3 : ne sait pas 8 : sexe masculin 9 : absence de données.	_
TESTCOL	Pensez-vous qu'il existe un test qui permette de dépister le cancer du côlon (gros intestin) ? 0 : je n'en ai jamais entendu parler 1 : je suis déjà suivi pour une pathologie de ce type 3 : oui, je sais qu'il s'agit de la recherche de sang dans les selles (hémocult) et j'ai bénéficié d'un dépistage 4 : oui, j'ai bénéficié d'un dépistage, mais je ne connais pas la nature du test 5 : oui, mais je ne connais pas la nature du test et je n'ai jamais bénéficié d'un dépistage 6 : oui, je connais ce test, mais je n'ai pas bénéficié d'un dépistage. 9 : absence de données	_

VIII/ EXAMEN

60	HEIGHT	Taille Coder la taille en centimètres. 999 : absence de données.	_ _ _
61	WEIGHT	Poids (en Kg + une décimale paire) 9999 : absence de données	_ _ _ _
62*	WAIST	Mesure de la circonférence de la taille (ceinture) Mesurer en centimètres + une décimale; arrondir au 0 ou 5 le plus proche. Ex : si la mesure est 87.7 cm, coder 0875. 9999 : absence de données ou circonférence de la taille non mesurée (paramètre optionnel).	_ _ _ _
63*	HIP	Mesure de la circonférence des hanches Mesurer en centimètres + une décimale; arrondir au 0 ou 5 le plus proche. Ex : si la mesure est 93.2, coder 0930. 9999 : absence de données ou circonférence des hanches non mesurée (paramètre optionnel).	_ _ _ _
64*	WHCODER	N° de l'enquêteur qui a mesuré la circonférence de la taille et des hanches 88 : taille et hanches non mesurées 99 : absence de données	_ _
	FC1	Fréquence cardiaque : 1ère mesure Battements par minute. Compter le pouls pendant 20 secondes précises et multiplier par 3.	_ _ _
40	SYST1	Pression artérielle systolique: 1ère mesure Enregistrer la 1ère mesure en mmHg. 888 : s'il n'y a pas de 1ère mesure bien que le sujet soit venu à l'examen ou si SYST2 seulement a été mesurée 999 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _ _
41	DIAST1	Pression artérielle diastolique : 1ère mesure Enregistrer la 1ère mesure en mmHg. 888 : s'il n'y a pas de 1ère mesure bien que le sujet soit venu à l'examen ou si DIAST2 seulement a été mesurée 999 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _ _
42	RZ1	Pression artérielle Zéro Aléatoire : 1ère mesure (mmHg) Enregistrer la mesure au chiffre <u>pair</u> le plus proche (en mm de mercure). 88 : si le zéro aléatoire n'a pas été utilisé, ou si SYST1 et DIAST1 n'ont pas été mesurées. 99 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _
	FC2	Fréquence cardiaque : 2ème mesure Battements par minute. Compter le pouls pendant 20 secondes précises et multiplier par 3.	_ _ _
43	SYST2	Pression artérielle systolique : 2ème mesure (mmHg) Enregistrer la 2ème mesure en mmHg. 888 : s'il n'y a pas de 1ère mesure bien que le sujet soit venu à l'examen ou si SYST1 seulement a été mesurée 999 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _ _
44	DIAST2	Pression artérielle diastolique : 2ème mesure Enregistrer la 2ème mesure en mmHg. 888 : s'il n'y a pas de 1ère mesure bien que le sujet soit venu à l'examen ou si DIAST1 seulement a été mesurée 999 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _ _
45	RZ2	Pression artérielle Zéro Aléatoire : 2ème mesure Enregistrer la mesure au chiffre <u>pair</u> le plus proche (en mm de mercure). 88 : si le zéro aléatoire n'a pas été utilisé, ou si SYST2 et DIAST2 n'ont pas été mesurées. 99 : si le sujet n'est pas venu à l'examen.	_ _

46*	CUFF	Brassard utilisé pour la prise de tension artérielle Si le centre MONICA n'a utilisé qu'une sorte de brassard, coder 1. Si des brassards de tailles différentes ont été utilisés, coder 1 pour le plus petit, 2 pour la taille supérieure, etc... Noter ici le brassard utilisé pour la mesure de pression artérielle.	_
47*	ARM	Circonférence du bras (cm). Enregistrer la circonférence du bras, en arrondissant au cm le plus proche. 99 : absence de données.	_ _
48	BPCODER	Numéro de l'enquêteur qui a mesuré la pression artérielle Mettre le n° de l'enquêteur. 88 : pas de mesure de PA 99 : absence de données.	_ _
49*	TIMEBP	Heure de la mesure de la pression artérielle Coder en heure, minutes. 8888 : la pression artérielle n'a pas été mesurée 9999 : absence de données ou code systématique pour ce paramètre qui est optionnel. Pour la 3ème enquête, vous êtes "vivement encouragés" à le coder.	_ _ _ _
50*	RTEMP	Température de la pièce pendant la mesure de la pression artérielle Enregistrer la température qu'il faisait dans la pièce pendant la mesure de la pression artérielle, en degrés Celsius, en arrondissant au degré le plus proche. 88 : la pression artérielle n'a pas été mesurée 99 : absence de données ou code systématique pour ce paramètre qui est optionnel. Pour la 3ème enquête, vous êtes "vivement encouragés" à le coder.	_ _
	MAX1	Pression artérielle systolique sphygmomanomètre (1ère mesure)	_ _ _
	MIN1	Pression artérielle diastolique sphygmomanomètre (1ère mesure)	_ _ _
	MAX2	Pression artérielle systolique sphygmomanomètre (2 ^e mesure)	_ _ _
	MIN2	Pression artérielle diastolique sphygmomanomètre (2 ^e mesure)	_ _ _
	JEUN	Etes-vous à jeun : 1 : oui depuis au moins une durée de 10 h 3 : non 2 : oui moins de 10 h 9 : ne sait pas	_
	DATEPS	Date de la prise de sang col. 1 et 2 : jour col. 3 et 4 : mois col. 5 et 6 : année Coder 99 99 99 si pas de prise de sang	_ _ _ _ _
	TIMEPS	Heure de la prise de sang (Coder en heure, minutes) 8888 : n'a pas été faite 9999 : absence de données	_ _ _ _
	TIMEDINE	Heure du dernier repas (Coder en heure, minutes) 9999 : absence de données	_ _ _ _
	TIMECIG	Heure de la dernière cigarette, cigare ou pipe. Coder en heure, minutes. 9999 : absence de données 8888 : si non fumeur ou plus de 24 h	_ _ _ _
59*	CARBMO N	Monoxyde de carbone expiré (ppm) 77 : si la mesure n'a pas été faite 99 : absence de données	_ _

RAPPEL DE L'ALIMENTATION DE LA VIELLE AU SOIR

Exemples d'aliments	Liste des aliments consommés	Quantités en mesure ménagère
Apéritifs Alcools, jus de fruits, jus de légumes, soda, amuses gueule		
Soupe ou potage		
Entrées Viande, charcuterie, poisson, oeufs, crudités		
Piat principal Viande, poisson, oeufs, féculents, pâtes, légumes ...		
Salade		
Fromage, laitage		
Entremet, dessert Fruits, gâteau, glace, sorbet, crème, confiture, miel, compote, fruits secs, friandises, bonbons ...		
Boissons Vins, bière, cidre, jus de fruits, soda, sirop, lait, digestif ...		
Thé, café, tisane, sucre, pain		

Mesures ménagères : une cuillère à soupe, à dessert, à café, une tasse à moka, à café, à thé, un mazagran, un bol, un grand bol, un verre à eau, à vin, une flûte, une louche, une assiette creuse, pour les légumes et les fruits compter à l'unité ou bien une poignée, une coupe ...

ECHO-DOPPLER ARTERIEL

MONICA
MOPOP -3-

Serial Number

Nom :

Prénom :

Interrogatoire

Intero

Stade clinique de l'artériopathie

- 1 : Normal
- 2 : Claudication peu ou pas gênante
- 3 : Claudication gênante
- 4 : Douleur de repos
- 5 : Troubles trophiques

Perim

Si claudication (préciser le périmètre de marche en mètre)

Atcdami

Antécédent d'artériopathie des membres inférieurs (Oui = 1 / Non = 2)

Ttami

Traitement pour Artériopathie

- 0 : non
- 1 : angioplastie
- 2 : chirurgie
- 4 : médical

Examen Clinique

Côté Droit

Côté Gauche

Scerv

Souffle (Oui =1 / Non = 2)

Sfemo

a : cervical

Silia

b : iliofémoral

Pouls (tactile - Oui = 1 / Non = 2)

Poutp

Pédieux

Poutt

Tibial postérieur

Pouls (doppler - Oui = 1 / Non = 2)

Poudp

Pédieux

Poutt

Tibial postérieur

Anoma

Autre anomalie vasculaire constatée

(noter en clair) _____

(Code OMS)

Indice de Pression Artérielle Systolique Distale

(Mesures en mm Hg)

Côté Droit

Côté Gauche

PAS Bras

Pasbd

Pasbg

PAS Jambe

Pasjd

Pasjg

Indice PAS

Inddr

Indga

(Pour calculer l'indice PAS choisir la PAS la plus élevée pour le bras)

Serial Number

Dr. A. Elias Hôpital Rangueil
Service angiologie Pr. Boccalon
Tél. : 43521 - 43520

Codex

Code examinateur

Mr Elias 1
Mme Paradis 2
Mme Elias 3

Epaisseur de la Paroi (intima-média) de la Carotide Primitive (en mm)
(3 mesures pour chaque niveau)

		Carotide Droite		Carotide Gauche
Moyenne	<u>Epcdm1</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgm1</u> <input type="text"/>
	<u>Epcdm2</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgm2</u> <input type="text"/>
	<u>Epcdm3</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgm3</u> <input type="text"/>
<u>Tortu1</u>	Mesure sur artère tortueuse (Oui =1 / Non = 2)	<input type="text"/>		<input type="text"/>
Haute	<u>Epcdh1</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgh1</u> <input type="text"/>
	<u>Epcdh2</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgh2</u> <input type="text"/>
	<u>Epcdh3</u>	<input type="text"/>		<u>Epcgh3</u> <input type="text"/>
<u>Tortu2</u>	Mesure sur artère tortueuse (Oui =1 / Non = 2)	<input type="text"/>		<input type="text"/>

Doppler (couleur et Duplex) de la Carotide Interne

		Côté Droit		Côté Gauche
Vmax Systolique (cm/s)	<u>Vmaxsd</u>	<input type="text"/>	<u>Vmaxsg</u>	<input type="text"/>
Vmax Diastolique (cm/s)	<u>Vmaxdd</u>	<input type="text"/>	<u>Vmaxdg</u>	<input type="text"/>
Degré de Sténose (en %)	<u>Dstegd</u>	<input type="text"/>	<u>Dstedg</u>	<input type="text"/>
(Noter les valeurs chiffrées pour chaque côté)				
<u>Tortu3</u>	Mesure sur artère tortueuse (Oui =1 / Non = 2)	<input type="text"/>		<input type="text"/>

Echo - Plaques

		Côté Droit		Côté Gauche
<u>Pcpri</u>	Carotide Primitive	<input type="text"/>		<input type="text"/>
<u>Pcint</u>	Carotide Interne et/ou bifurcation	<input type="text"/>		<input type="text"/>
<u>Pcext</u>	Carotide Externe	<input type="text"/>		<input type="text"/>
<u>Pfemo</u>	Fémorale commune et/ou bifurcation	<input type="text"/>		<input type="text"/>
(Noter la présence de plaques (Oui =1 / Non =2))				

Vitesse de l'onde de pouls

Serial Number		<input type="text"/>
Nom :		Prénom :
<u>Lcccf</u>	<u>Longueur capteur carotidien - capteur fémoral</u> (en cm)	<input type="text"/>
<u>Lccfs</u>	<u>Longueur capteur carotidien - fourchette sternale</u> (en cm)	<input type="text"/>
<u>Dmpcpf</u>	<u>Moyenne des temps</u> (en ms)	<input type="text"/>
<u>Vop</u>	<u>Vitesse de l'onde de pouls</u> (en m/sec)	<input type="text"/>
<u>Vavop</u>	<u>Variation de la vitesse de l'onde de pouls</u>	<input type="text"/>

Dr. J. Amar
Service de médecine interne Pr. Salvador Purpan
Tél. : 46555 - 46552 - 72166 - (61-77-21-66)

Annexe 2 : Estimation de la probabilité de décès à 10 ans

Les étapes suivantes conduisent à l'estimation du risque absolu de décès à 10 ans d'un individu donné en fonction de ses caractéristiques à l'inclusion :

Etape 1: Etablissement de l'équation L à partir des coefficients β du modèle de Cox final :

Equation L = 0.55 (pour les sujets vivant à Lille) + 0.04 (pour les sujets vivant à Strasbourg) + 0.00 (pour les sujets vivant à Toulouse) + 0.00 (pour les sujets âgés de 35 à 44 ans) + 0.50 (pour les sujets âgés de 45 à 54 ans) + 1.35 (pour les sujets âgés de 55 à 64 ans) + 0.00 (pour les femmes) + 0.74 (pour les hommes) + 0.00 (si niveau d'éducation \geq baccalauréat) + 0.45 (si niveau d'éducation $<$ baccalauréat) + 0.00 (pour les non fumeurs) + 0.96 (pour les fumeurs $<$ 15 paquets-années) + 1.04 (pour les fumeurs \geq 15 paquets-années) + 0.00 (si LDL-cholesterol $<$ 5.2 mmol/l (2 g/l)) + 0.49 (si LDL-cholesterol \geq 5.2 mmol/l (2 g/l)) + 0.00 (pour les sujets non diabétiques) + 0.50 (pour les sujets diabétiques) + 0.00 (si pression artérielle systolique $<$ 160 mmHg) + 0.42 (si pression artérielle systolique \geq 160 mmHg).

Etape 2: Calcul de l'équation A pour une population « moyenne », c'est-à-dire une population présentant la valeur moyenne (retrouvée dans la population d'étude) pour chaque variable explicative :

$$G = 0.55 \times 0.33 + 0.04 \times 0.31 + 0.50 \times 0.35 + 1.35 \times 0.30 + 0.74 \times 0.50 + 0.45 \times 0.66 + 0.96 \times 0.06 + 1.04 \times 0.15 + 0.49 \times 0.08 + 0.50 \times 0.12 + 0.42 \times 0.08 = 1.7873$$

Etape 3: $A = L - G$ (où $G = 1.7873$) and $B = e^A$

Etape 4: Calcul du risque absolu de décès à 10 ans d'un individu donné en fonction de ses caractéristiques à l'inclusion à partir de la probabilité de survie à 10 ans dans la population d'étude estimée par méthode de Kaplan-Meier $S(t)$.

$$P = 1 - [S(t)]^B \text{ (où } S(t) = 0.96)$$

En effet, la fonction de survie (probabilité de survivre jusqu'en t pour un individu aux caractéristiques z) s'écrit :

$$S(t; z) = e^{-\int_0^t h_0(t).e^{\beta.z}}$$

Ainsi :

Si on fait l'hypothèse que la fonction de survie cumulée estimée par méthode de Kaplan-

Meier à l'instant t est égale à la fonction de survie cumulée moyenne (pour un sujet

« moyen ») estimée par le modèle de Cox au même instant t ie $S(t_{10})_{KM} = S(t_{10}; Z_{moy})_{Cox}$,

alors :

$$\begin{aligned}
 1 - S(t_{10})_{KM} e^{L-G} &= 1 - S(t_{10}; z_{moy})_{Cox} e^{L-G} = 1 - \left(e^{-\int_0^{10} h_0(t_{10}) \cdot e^G} \right)^{e^{L-G}} \\
 &= 1 - e^{-\int_0^{10} h_0(t_{10}) \cdot e^G \cdot e^{L-G}} = 1 - e^{-\int_0^{10} h_0(t_{10}) \cdot e^{G+L-G}} = 1 - e^{-\int_0^{10} h_0(t_{10}) \cdot e^L} \\
 &= 1 - S(t_{10}; z)_{Cox} = P_{Décès}(t_{10}; z)
 \end{aligned}$$

Exemple: Le risque absolu de mortalité toutes causes à 10 ans pour un homme vivant à Toulouse, âgé de 46 ans, dont le niveau d'éducation est inférieur au Baccalauréat, qui a fumé plus de 15 paquets-années, qui n'est pas diabétique et dont le LDL-cholestérol est ≥ 5.2 mmol/l (2 g/l) et la pression artérielle systolique < 160 mmHg, est de 16%.

Etape 1: $A = 0.50 \times 1 + 0.74 \times 1 + 0.45 \times 1 + 1.04 \times 1 + 0.49 \times 1 = 3.22$

Etape 2: $B = 1.7873$

Etape 3: $C = 3.22 - 1.7873 = 1.4327$ et $D = e^{1.4327} = 4.1899$

Etape 4: et $P = 1 - 0.96^{4.1899} = 0.1572$

Annexe 3 : Communications

Bérard, Bongard, Arveiler, Amouyel, Wagner, Dallongeville, Haas, Cottel, Ruidavets, Ferrières. Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in the French population. European Society of Cardiology Congress, Septembre 2009 (Barcelona). European Heart Journal 2009 ; 30 (Abstract Supplement): 773.

Bérard, Bongard, Arveiler, Amouyel, Wagner, Dallongeville, Haas, Cottel, Ruidavets, Ferrières. Ten-year risk of cancer mortality according to lipid levels and use of lipid-lowering drugs in the French general population. Young Investigators' Awards Session Population Sciences, European Society of Cardiology Congress, Septembre 2009 (Barcelona). European Heart Journal 2009 ; 30 (Abstract Supplement): 148.

Bérard, Bongard, Arveiler, Amouyel, Wagner, Dallongeville, Haas, Cottel, Ruidavets, Ferrières. Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in the French population. XXèmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Janvier 2010 (Paris). Archives of Cardiovascular Diseases 2010 ;2 (Supplement) : 93.

Bérard, Bongard, Arveiler, Amouyel, Wagner, Dallongeville, Haas, Cottel, Ruidavets, Ferrières. Ten-year risk of cancer mortality according to lipid levels and use of lipid-lowering drugs in the French general population. XXèmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Janvier 2010 (Paris). Archives of Cardiovascular Diseases 2010 ;2 (Supplement) : 91.

Bérard, Bongard, Ruidavets, Ferrières. Do vascular markers predict cardiovascular death in primary prevention? European Society of Cardiology Congress, Septembre 2011 (Paris). European Heart Journal 2011 ; 32 (Supplement 1):679.

Bérard, Bongard, Arveiler, Dallongeville, Wagner, Montave, Ruidavets, Ferrières. 14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure in a general population. European Society of Cardiology Congress, Septembre 2011 (Paris). European Heart Journal 2011 ; 32 (Supplement 1):973.

Bérard, Bongard, Ruidavets, Ferrières. Do vascular markers predict cardiovascular death in primary prevention? XXIIèmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Janvier 2012 (Paris). Archives of Cardiovascular Diseases 2012 ;4 (Supplement) : 84.

Bérard, Bongard, Arveiler, Dallongeville, Wagner, Montave, Ruidavets, Ferrières. 14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure in a general population. XXIIèmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Janvier 2012 (Paris). Archives of Cardiovascular Diseases 2012 ;4 (Supplement) : 91-92.

P4657 Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in the French population



E. Berard¹, V. Bongard¹, D. Arveiler², P. Amouyel³, A. Wagner², J. Dallongeville³, B. Haas², D. Cottel³, J.B. Ruidavets¹, J. Ferrieres⁴.

¹Department of Epidemiology, INSERM U558, Toulouse University School of Medicine, Toulouse, France; ²Department of Epidemiology and Public Health, Louis Pasteur University, Medical Faculty, EA 1801, Strasbourg, France; ³Department of Epidemiology and Public Health, INSERM U744, Pasteur Institute of Lille, Lille, France; ⁴Department of Cardiology B and Department of Epidemiology, INSERM U558, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Purpose: Assessment of cardiovascular risk level is uniformly recommended by guidelines for appropriate management of risk factors. Risk of all-cause death is seldom considered in available algorithms. We aimed to establish an updated algorithm to predict 10-year all-cause mortality in apparently healthy subjects.

Methods: Our analysis was based on the Third French MONICA Cross-sectional survey on cardiovascular risk factors (1995-1996). Participants aged 35-64 were randomly recruited from the general population of three French areas. Subjects with a history of atherosclerotic cardiovascular disease or severe chronic disease (chronic renal, heart or respiratory failure, cirrhosis or cancer) were excluded from the analysis in order to build a tool adapted to apparently healthy subjects. Vital status was obtained 10 years after inclusion, and assessment of determinants of mortality was based on multivariable Cox modelling.

Results: There were 3208 participants and 156 deaths over the 10-year period. Determinants significantly and independently associated with 10-year all-cause death were living area (Hazard Ratio=1.04 [95% confidence interval: 0.67-1.61] for East, HR=1.76 [1.21-2.58] for North, versus South-west of France), age (HR=1.64 [1.02-2.64] for 45-54, HR=3.89 [2.49-6.09] for 55-64 vs 35-44 years), male gender (HR=2.11 [1.48-3.01]), no high school completion (HR=1.57 [1.05-2.33]), smoking (HR=2.61 [1.45-4.70] for smoking <15 packs-years, HR=2.90 [2.01-4.17] for ≥15 packs-years, vs non-smoking), systolic blood pressure ≥160 mmHg (HR= 1.57 [1.03-2.39]), LDL-cholesterol ≥5.2 mmol/L (HR=1.62 [1.01-2.61]) and diabetes (HR=1.62 [1.10-2.37]). From these determinants, we developed an algorithm and established score sheets to estimate absolute 10-year risk of death, for a given subject, according to baseline characteristics. For example, a non diabetic, heavy smoker, 46 year old man, living in South-west of France, who did not complete high school, with LDL-cholesterol ≥5.2 mmol/L and systolic blood pressure <160 mmHg, has a 17% 10-year risk of death. This probability is 3 times higher than the average 10-year risk (5%) of same age men and 8 times higher than the risk (2%) of a same age man without risk factors. We developed similar score sheets to predict cardiovascular mortality, using almost identical determinants.

Conclusions: This prediction algorithm is a simple tool adapted to a European population to guide practitioners towards a more or less aggressive management of risk factors in apparently healthy subjects, according to patients' risk categories.

P4658 Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in men



J. Frostegard¹, J. Su¹, X. Hua¹, A. Cederholm¹, M. Hallidin¹, M. Hellenius¹, H. Gronlund¹, I. Dahlbom², H. Lettesjo³, U. De Faire¹.

¹Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Uppsala University, Uppsala, Sweden; ³Athera Biotechnologies AB, Stockholm, Sweden

Purpose: Immunogenic phosphorylcholine (PC) containing epitopes is expressed on apoptotic cells, oxidized LDL particles and several infectious agents. The role of IgM antibodies against PC (anti-PC) in prediction of cardiovascular disease (CVD) and on macrophage uptake of OxLDL was investigated.

Methods: From a screening of 4232 subjects at an age of 60-years, (2039 men and 2193 women), 211 incident cases of CVD (myocardial infarction, ischemic stroke, or hospitalized angina pectoris) and 633 age- and sex-matched controls were identified through a 5-7 year follow-up. Serum IgM anti-PC was determined by ELISA (CVDefine). The macrophage uptake of OxLDL before and after addition of affinity purified IgM anti-PC was studied by FACScan.

Results: Relative risks (RR) with 95% confidence intervals (CI) of anti-PC levels adjusted for smoking, BMI, type II diabetes, hypercholesterolaemia, and high blood pressure yielded an increased risk for CVD only for subjects within the lowest quartile of anti-PC values with a RR of 1.37 (CI 0.87 - 2.16). However, for men stronger associations were noted with successively increasing multivariately adjusted RRs from quartile 4 down to quartile 1. Men within quartile 1 (values below 29.7 U/ml) had a significantly increased RR of 1.96 (CI 1.09 - 3.55). Further adjustments for hsCRP gave essentially the same results. No enhanced risk was noted for women. Anti-PC extracted from a human IgM pool inhibited macrophage uptake of OxLDL.

Conclusions: Our results indicates that low IgM anti-PC is a novel risk marker for CVD among men, potentially by interfering with macrophage function in atherogenesis.

P4659 High sensitivity CRP is not a useful tool to further stratify subjects in primary care for their risk of myocardial infarction



M. Romanens¹, F. Ackermann², J.-P. Rothen¹, M. Schwenkgenks³, T. Szucs³, I. Sudano⁴, R. Corti⁴, G. Noll⁴, ¹Cantonal Hospital, Olten, Switzerland; ²Private Practice, Olten, Switzerland; ³ECPM, Basel, Switzerland; ⁴University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Purpose: Coronary risk assessment allows to categorize patients into low (L), intermediate (I) or high (H) risk. Additional risk stratifiers may increase the known low sensitivity of AGLA risk charts.

Methods: In subjects aged ≥ 45 years AGLA and REYNOLDS risk were calculated on our website. Total plaque area of the carotid arteries (TPA) was measured and posttest risk was calculated based on the Bayes formula using the results from the TROMSO study based on gender specific sensitivity and specificity.

Results: A total of 213 subjects aged 59±9 (±1SD) were studied. There were 101 women (47%). Mean 10 year risk was 4.3±5.1% for AGLA, 4.8±5.1 for REY (p=0.099) and 15.0±7.7 for TROMSO (p<0.0001). REY and TROMSO shifted 13 and 49 subjects into a higher and 8 and 0 into a lower risk category (Table). The indication for intensified LDL lowering was found with AGLA, REY and TROMSO in 26, 22 (p NS) and 55 cases (p=0.0007).

Frequency distribution of risk categorie

AGLA	REY/TROMSO		
	L	I	H
L	181/156	8/0	2/0
I	8/34	7/7	3/0
H	0/1	3/14	1/1

REY = Reynolds calculator, L = Low risk, I = Intermediate risk, H = High risk.

Conclusions: In our Swiss German population based middle-aged sample with a low mean global cardiovascular risk as determined by AGLA, the inclusion of hsCRP into risk prediction did not change significantly risk categories or LDL goals when compared to AGLA. However, when atherosclerosis imaging was used, a significantly large proportion of subjects was shifted into higher risk categories with treatment implication for LDL-cholesterol. Therefore, the reliance on hsCRP as clinically important risk modifier in primary care is debatable, whereas TPA posttest risk calculations may increase the sensitivity of AGLA.

P4660 Endothelial function is impaired in low or moderate cardiovascular risk patients dependent on inflammation or low circulating progenitor cells

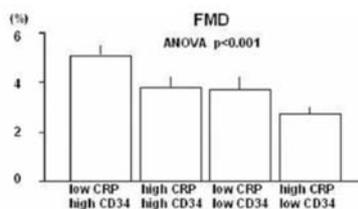


T. Sugiura, Y. Dohi, S. Yamashita, K. Yamamoto, Y. Wakamatsu, Y. Takeda, G. Kimura. Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya, Japan

Purpose: Endothelial function is not only a marker of systemic vascular damage resulted from the exposure to risk factors, such as hypertension and dyslipidemia, but also a predictor of cardiovascular events. Recent studies revealed that the number of circulating endothelial progenitor cells correlates with endothelial function. On the other hand, inflammation evokes vascular damage and the level of CRP is thought to be important for management of cardiovascular event. The purpose of this study was to examine the impact of the CRP and CD34 positive circulating progenitor cells on endothelial function in patients with low or moderate cardiovascular risk score.

Methods: Male patients with low or moderate cardiovascular risk score (n=65, 41±6 years) were enrolled in this study. Subjects under any medication were excluded. Blood was sampled for the measurements of index of systemic inflammation, high sensitivity (hs)-CRP, and CD34 positive circulating progenitor cells (CPC). Endothelial function was assessed by flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery using ultrasound system.

Results: The FMD value was inversely correlated with the hs-CRP (r=-0.312, p<0.01) and positively correlated with CPC (r=0.419, p<0.001). Moreover, hs-CRP was inversely correlated with CPC (r=-0.269, p<0.05). When subjects were divided into 4 groups according to log hs-CRP (higher and lower than median value, 2.67) and the CPC (higher and lower than median value, 210), the FMD value was statistically different.



Conclusions: Endothelial function was impaired in parallel with the high hs-CRP or low CPC. Moreover, CPC was inversely correlated with hs-CRP. Not only vascular inflammation but also low CPC were involved in mechanism underlying endothelial damage caused by initial cardiovascular disease.

883 Usefulness of triglycerides-to-HDL ratio to predict the first coronary event in active male workers: a case-control study



A. Cordero¹, E. Andres², B. Ordonez², M. Leon², E. Alegria², E. Luengo², I. Pascual², F. Civeira², M. Pocovi², J.A. Casasnovas².

¹Hospital Universitario de San Juan, Alicante, Spain; ²Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

Introduction: Overweight and obesity potentiate the development of other cardiovascular risk factors and atherosclerotic events although some doubts have recently aroused. We evaluated the predictive value of a surrogate maker of insulin resistance, the triglyceride-to-HDL (TG/HDL) ratio, for the incidence of a first coronary event in male workers with the hypothesis that TG/HDL ratio would identify a high-risk subset of patients within those that would be classified as overweight or obese.

Methods: Case-control study of active subjects collected from a single factor through their annual health examination and medical reports. Cases included myocardial infarction, unstable angina or inducible ischemic detected through ECG abnormalities.

Results: The study was conducted in 208 cases and 2080 controls, with mean age 49.9 (49.6-50.2) years. General characteristics of cases and controls were well matched. TG/HDL ratio was significantly higher in cases compared to controls in all categories of BMI (Figure 1). Overweight (OR: 1.47) and obesity (OR: 1.75) showed a non-significant trend to higher risk of coronary events. Stratification of the sample by categories of (BMI) revealed an increasing prevalence of cases and mean TG/HDL in each category of BMI. Multivariate analysis, adjusted by smoking, demonstrated that TG/HDL increased significantly the risk of a first coronary event (OR: 1.47; 95% CI 1.26-1.71) as well as LDL values (OR: 1.01; 95% CI 1.005-1.012); nonetheless, metabolic syndrome (OR: 1.76; 95% CI 0.94-3.30) and hypertension (OR: 1.50; 95% CI 0.81-2.79) did not reach statistical significance. TG/HDL ratio was associated to first coronary event in all categories of BMI.

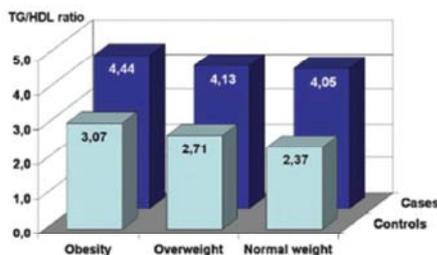


Figure 1

Conclusion: TG/HDL ratio has a high predictive value of a first coronary event regardless of BMI.

884 Ten-year risk of cancer mortality according to lipid levels and use of lipid-lowering drugs in the French general population



E. Berard¹, V. Bongard¹, P. Amouyel², D. Arveiler³, J. Dallongeville², A. Wagner³, D. Cottel², B. Haas³, J.B. Ruidavets¹, J. Ferrieres⁴.

¹Department of Epidemiology, INSERM U558, Toulouse University School of Medicine, Toulouse, France; ²Department of Epidemiology and Public Health, INSERM U744, Pasteur Institute of Lille, Lille, France; ³Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, University of Strasbourg, Medical Faculty, Strasbourg, France; ⁴Department of Cardiology B and Department of Epidemiology, INSERM U558, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Purpose: The beneficial effect of lipid-lowering drugs on cardiovascular morbidity and mortality is perfectly established, but long term safety data remain scarce. However, such information is particularly warranted in primary prevention where drug prescriptions are generally initiated for a long period of time. The aim of this study was to assess 10-year risk of cancer mortality according to blood lipid levels and lipid-lowering drug exposure, in the French general population.

Methods: Our analysis was based on the Third French MONICA Cross-sectional survey on cardiovascular risk factors (1995-1996). Participants were randomly recruited from the general population of three French areas and were aged 35-64 years. Subjects with a history of cancer at baseline were excluded from the analysis. Vital status and cause of mortality were obtained 10 years after inclusion. Assessment of determinants of cancer mortality was based on multivariable Cox modelling.

Results: There were 3262 participants and 177 deaths were recorded over the 10-year period (78 due to a cancer). The sample was mainly composed of subjects in primary cardiovascular prevention (96%) and comprised 64% of normolipidemic, 25% of untreated dyslipidemic (i.e. total cholesterol ≥ 6.5 mmol/L or triglycerides ≥ 3.5 mmol/L) and 11% of dyslipidemic subjects treated with a lipid-lowering drug (4% statin, 6% fibrate and 1% other hypolipidemic drug). After adjustment for centre, age, smoking, gamma-glutamyl transpeptidase and mean

corpuscular volume, which were all significantly associated with cancer mortality, the hazard ratio (HR) for cancer mortality in subjects with non HDL-cholesterol < 3.5 mmol/L was 2.83 [95% confidence interval: 1.73-4.62]. The adjusted HR in subjects with HDL-cholesterol < 0.90 mmol/L was 2.87 [1.63-5.06]. The adjusted HR in subjects on lipid-lowering drug as compared to untreated subjects was 0.31 [0.11-0.85].

Conclusion: In this cohort mainly composed of primary prevention subjects, low HDL- and low non HDL-cholesterol levels were associated with increased cancer mortality, whereas risk of cancer death was reduced in users of lipid-lowering drugs. This suggests that the impact of low cholesterol on cancer risk may be different in subjects with spontaneously low levels and in those for whom cholesterol is lowered by lipid-lowering drugs.

885 Italian smoking regulation decreased hospital admissions for acute coronary events: effect modification by age and day of the week



F. Barone Adesi, L. Vizzini, F. Merletti, L. Richiardi. University of Turin, Turin, Italy

Purpose: Recent studies have shown a reduction of hospital admissions for cardiovascular diseases after the introduction of laws banning smoking in public places. We used the hospital discharge records of Piedmont, an Italian region with 4.3 million inhabitants, to estimate changes in admissions for acute coronary events during the first 30 months after the introduction (January 2005) of a national smoking ban.

Methods: Rates of admission for acute coronary events (ICD9: 410-411) in Piedmont from January 2001 to June 2007 were analysed using Poisson regression models allowing for long term trends and seasonality. Standard methods for interrupted time-series were adopted to assess the role of immediate and gradual effects of the smoking ban. The immediate effects were analyzed including a dummy variable in the model, while gradual effects were studied testing the change in the underlying trend after the introduction of the ban. Effect modification by age and day of the week was investigated in the assumption that exposure to passive smoking in public places was stronger among young people and during weekends.

Results: A 7% reduction of hospital admissions for acute coronary events among persons aged less than 70 was evident after the introduction of the ban (Rate Ratio [RR], 0.94; 95% Confidence Interval [CI], 0.90-0.97). No effect was found among persons aged at least 70 (RR 1.00; 95%CI 0.97-1.03). The effect of the ban was considerably stronger during weekends (Rate Ratio, 0.87; 95% confidence interval, 0.80-0.93) than in the other days of the week (Rate Ratio, 0.96; 95% confidence interval, 0.92-1.00). The observed reduction in the number of admissions for acute coronary events started in the same month in which the ban came into effect and remained evident for the entire study period. No change (p: 0.51) in the underlying trend was found, suggesting that most of the reduction came into effect immediately after the introduction of the ban.

Conclusions: The results of this study, carried out on a large population, suggests that smoke-free policies may result in a short-term reduction in admissions for acute coronary events. This is further supported by the finding that the effect was stronger among young people and during weekends. Consequences for public health are relevant.

YOUNG INVESTIGATORS' AWARDS SESSION: CLINICAL SCIENCE

887 Long-term outcome of a randomized trial of prophylactic coronary revascularization in cardiac high-risk patients undergoing major vascular surgery



O. Schouten¹, J.P. Van Kuijk¹, W.J. Flu¹, H. Boersma¹, T.A. Winkel¹, S.E. Hoeks¹, H.J.M. Verhagen², Y.R.B.M. Van Gestel¹, J.J. Bax³,

D. Poldermans⁴. ¹Erasmus, Rotterdam, Netherlands; ²Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands; ³Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; ⁴Erasmus MC - Thoraxcenter, Rotterdam, Netherlands

Background: Prophylactic coronary revascularization in vascular surgery patients with extensive coronary artery disease is not associated with an improved immediate postoperative outcome. However, the potential long-term benefit remains unknown.

Aim: To assess the long-term benefit of prophylactic coronary revascularization in very high-risk cardiac patients

Methods: Of 1880 patients scheduled for major vascular surgery, 430 had ≥ 3 risk factors (> 70 yrs, angina pectoris, MI, heart failure, stroke, diabetes, and renal failure). All underwent cardiac testing using dobutamine echocardiography or nuclear stress imaging. Those with extensive stress-induced ischemia (> 5 segments or > 3 walls) were randomly assigned for best medical treatment only (n=52) or additional revascularization+best medical treatment (n=49). Of these 24% had 2-vessel disease, 67% 3-vessel disease and 8% left main disease.

Results: After 2.8 years survival was 64% for patients randomized to no preoperative revascularization versus 61% for patients assigned to preoperative revascularization (HR 1.18, 95%CI 0.63-2.19, p=0.61). The survival free of death, nonfatal MI, and coronary revascularization was similar in both groups: 49% and 42%

for Met2 were 30.5%, 21.5%, 24.8% and 16.4%. The age-adjusted prevalence of Met (Met2) decreased significantly by 12.1% (18.7%) in men and 16.6% (23.7%) in women. Of the five Met criteria, decreasing trends were observed in the prevalence of high blood pressure, elevated fasting glucose, low HDL cholesterol. By contrast, prevalence of abdominal obesity appeared unchanged whereas prevalence of hypertriglyceridemia increased significantly.

Conclusions: In France, the prevalence of the metabolic syndrome tended to decline in the last decade in both genders, particularly in women.

286

Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in the French population

Emilie Bérard (1), Vanina Bongard (2), Dominique Arveiler (3), Philippe Amouyel (4), Aline Wagner (5), Jean Dallongeville (4), Bernadette Haas (5), Dominique Cottel (6), Jean-Bernard Ruidavets (2), Jean Ferrières (7) (1) INSERM U558, Département d'Epidémiologie, Toulouse Cedex, France – (2) CHU, University School of Medicine, Epidemiology, INSERM U558, Toulouse, France – (3) Strasbourg University School of Medicine, Epidemiology and Public Health, Strasbourg, France – (4) INSERM U744, Institut Pasteur, Lille, France – (5) Faculté de Médecine, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg Cedex, France – (6) INSERM U744, Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique, Lille Cedex, France – (7) CHU Rangueil, Service de Cardiologie B, Toulouse Cedex 9, France

Purpose: Assessment of cardiovascular risk level is uniformly recommended for appropriate management of risk factors. Risk of all-cause death is seldom considered in available algorithms. We aimed to establish an updated algorithm to predict 10-year all-cause mortality in apparently healthy subjects.

Methods: Our analysis was based on the Third French MONICA Cross-sectional survey on cardiovascular risk factors (1995-1996). Participants aged 35-64 were randomly recruited from French polling lists. Subjects with a history of atherosclerotic cardiovascular disease or severe chronic disease were excluded. Vital status was obtained 10 years after inclusion.

Results: There were 3208 participants and 156 deaths over the 10-year period. Determinants significantly and independently associated with 10-year all-cause death were living area (Hazard Ratio=1.04 [95% confidence interval: 0.67-1.61] for East, HR=1.76 [1.21-2.58] for North, versus South-west of France), age (HR=1.64 [1.02-2.64] for 45-54, HR=3.89 [2.49-6.09] for 55-64 vs 35-44 years), male gender (HR=2.11 [1.48-3.01]), no high school completion (HR=1.57 [1.05-2.33]), smoking (HR=2.61 [1.45-4.70] for smoking < 15 packs-years HR=2.90 [2.01-4.17] for ≥ 15 packs-years, vs non-smoking), systolic blood pressure ≥ 160 mmHg (HR= 1.57 [1.03-2.39]), LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l (HR=1.62 [1.01-2.61]) and diabetes (HR=1.62 [1.10-2.37]). We developed an algorithm and established score sheets to estimate absolute 10-year risk of death, for a given subject, according to baseline characteristics. For example, a non diabetic, heavy smoker, 46 year old man, living in South-west of France, who did not complete high school, with LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l and systolic blood pressure < 160 mmHg, has a 17% 10-year risk of death.

Conclusions: This prediction algorithm is a simple tool adapted to a European population to guide practitioners towards a more or less aggressive management of risk factors in apparently healthy subjects.

287

Trends in incidence of stroke from atrial fibrillation, in Dijon, France (1985-2006). Impact of the primary prevention

Yannick Béjot (1), Guy-Victor Osseby (1), Luc Lorgis (2), Marianne Zeller (2), Yves Cottin (2), Maurice Giroud (1) (1) Registre Dijonnais des AVC, EA4184, Neurologie, Dijon, France – (2) Observatoire des Infarctus de Côte-d'Or (RICO), LPPCE, IFR Santé-STIC, Cardiologie, Dijon, France

Background: Epidemiological studies are needed to evaluate the impact of the recent changes in clinical practice on the incidence of cardioembolic stroke with atrial fibrillation (CE/AF stroke).

Methods: Overall ischemic strokes were prospectively ascertained in the population-based registry of Dijon, France (150,000 inhabitants), from 1985 to 2006. We evaluated trends in incidence rates, risk factors, prestroke therapy, and survival in CE/AF stroke.

Results: 3064 ischemic strokes including 572 (18.7%) CE/AF strokes were recorded. Over the 22 years, a decrease in the incidence of overall CE/AF stroke was noted ([IRR] 0.9858, 95% CI 0.9731-0.9986; p=0.03). We observed a higher prevalence of previous AF, previous myocardial infarction, and patients aged >70 years in CE/AF strokes (p<0.0001) whereas hypercholesterolemia was more prevalent in other ischemic strokes (p=0.003). A significant increase in the use of anticoagulants and antiplatelet agents was noted, and was particularly pronounced for CE/AF strokes with previous AF. For CE/AF strokes, survival rates were 72% at 1 month (95% CI 0.68-0.76), 52% at 1 year (95% CI 0.48-0.56), and 43% (95% CI 0.39-0.48) at 2 years, and remained lower than those of other ischemic strokes.

Conclusions: The decrease in the incidence of CE/AF stroke may reflect the increase in the utilization of antithrombotic therapy in patients with AF, but the use of such therapies will have to increase further because of the expected ageing of the population in coming years.

288

Prevalence of associated lipid abnormalities in high-risk French patients treated with statins – The DYSIS study

Jean Ferrières (1), Oliviu Crisan (2), Vanina Bongard (3) (1) CHU Rangueil, Service de Cardiologie B, Toulouse Cedex 9, France – (2) MSD, Paris, France – (3) CHU, University School of Medicine, Epidemiology, INSERM U558, Toulouse, France

Purpose: Although statins are the cornerstone of cardiovascular (CV) prevention, patients (pts) treated with statins remain at substantial CV risk. Persistent lipid abnormalities, among other CV risk factors (RF), are likely to contribute to this residual CV risk. The objective of the study was to assess the prevalence of dyslipidemia in high-risk pts receiving statin therapy.

Methods: This French cross-sectional study was conducted by 741 general practitioners or specialists within the international DYSIS study performed in 12 countries (Europe, Canada). Pts were ≥45 years-old, on statin therapy for ≥3 months with available lipid values. A clinical examination and the recording of the latest lipid values on statin were performed. High-risk pts included pts with CV disease, or pts with diabetes and 2 or more RF or patients with a 10 years risk of coronary event > 20%.

Results: Among 4335 pts included in DYSIS, 2669 (61.6%) were at high risk. Data for this group of pts are presented hereafter. Their mean age was 66.9 ± 9.8 years, 72.6% were male, 78.6% had hypertension, 48.2% had diabetes, 29.9% had family history of premature CV disease and 13.3% were smokers. CHD was present in 55.1% of pts, cerebrovascular disease in 12.2% and peripheral artery disease in 21.7%. 30.5% were obese and 66.7% had metabolic syndrome.

Conclusion: Persistent dyslipidemia is still prevalent in high risk statin-treated pts in France, with high proportions of pts not at LDL-C goal with low HDL-C and/or elevated triglycerides. An intensive and comprehensive lipid management in this population would decrease the prevalence of lipid abnormalities and might contribute to further decrease the CV risk.

Table. Percentage of high risk statin-treated pts with different lipid abnormalities (n=2669)

	LDL-C not at goal (> 1 g/l)	Low HDL-C (<0.40 g/l)	Elevated TG (>1.5 g/l)	LDL-C not at goal + HDL-C <0.40 g/l and/or TG>1.5 g/l
High CV risk pts (%)	52.4	23.0	38.2	25.7

Topic 09 – Prevention/Epidemiology/ Nutrition

January 15th, Friday 2010

280

Prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with acute coronary syndrome and proven coronary stenosis: a prospective monocenter study

Huu Tri Bui (1), Coralie Barbe (2), Pierre Nazeyrollas (3), Amine Hadj-Henni (1), Damien Metz (3), Anne Long (1)
(1) Hôpital Robert Debré, CHU Reims, Médecine Vasculaire, Reims, France – (2) CHU Reims, Centre de Recherche d'Investigation Clinique et d'Aide Méthodologique, Reims, France – (3) Hôpital Robert Debré, CHU Reims, Cardiologie, Reims, France

Background: Common risk factors for coronary heart disease (CHD) and abdominal aortic aneurysm (AAA) are mainly male gender, past or current smoking and older age. But little is known about AAA prevalence in this well-defined population. The aim of this prospective study was to evaluate the prevalence of AAA in patients presenting with an acute coronary syndrome and coronary stenosis $\geq 50\%$ at coronarography.

Material and methods: Between February 2008 and March 2009, 306 patients hospitalized for an acute coronary syndrome (unstable angina, Q-wave myocardial infarction or non Q-wave myocardial infarction) gave informed consent for AAA ultrasound (US) screening. Maximal anteroposterior longitudinal and transverse diameter were measured. AAA was considered if at least one diameter was equal or exceeded 30 mm. Risk factors for cardio-vascular disease and coronary status were prospectively collected. Characteristics of patients with or without AAA were compared using Chi2 or Fisher test as appropriate if variables were qualitative and using Wilcoxon test if variables were continuous.

Results: Among 304 patients with reliable US (feasibility 99.4%), prevalence of AAA was 6.6% (20/304). Prevalence tended to increase in patients older than 50 years ($p = 0.09$). No AAA was detected in patients less than 50 years. Prevalence reached 7.7% (20/260) in patients > 50 years, 7.4% (13/176) in patients > 60 years and 9.6% (11/114) in patients > 70 years. Previous coronary events were more frequent in patients with AAA ($p = 0.02$). In men older than 50 years, current or past smokers with previous coronary events, prevalence raised to 13% (8/63).

Conclusion: Prevalence of AAA in patients with acute coronary syndrome and coronary stenosis $\geq 50\%$ was 6.6% in this study; furthermore, screening seemed particularly interesting in men aged more than 50 years, smoker with personal history of coronary disease, because of a prevalence more than 10%.

281

Prevalence of peripheral Arterial disease in subjects with a moderate CVD risk, with No overt vascular Diseases nOR diAbetes mellitus- Results of the PANDORA study in France

Serge Kownator (1), Elisabeth Tocque-Le Gousse (2)
(1) Cabinet Médical, Thionville, France – (2) Laboratoire AstraZeneca, Médical, Ruell Malmaison, France

Background: Symptomatic or asymptomatic peripheral artery disease (PAD) is a strong marker of cardiovascular events and Death. The prevalence of PAD is well documented in a high-risk subset, but less information is available in patients with moderate or intermediate CV risk.

Objective: To assess the prevalence of asymptomatic PAD defined as an ABI ≤ 0.9 in subjects with moderate cardiovascular (CV) risk.

Methods: PANDORA is a multicentre, international, cross-sectional observational study performed in primary care. ABI measurement was performed in

subjects with > 2 CV risk factors (RF) with no overt vascular disease nor diabetes mellitus.

Results: Among 10287 subjects in Europe, 1011 were included in France. The mean age is 65 yrs (males 55%). ABI ≤ 0.9 was found in 12.2% (95%CI [10.1;14.2]). Mean LDL-cholesterol was 1.29 g/L. Results for RF association (Logistic regression) are shown in table 1.

Table.

	Chi ² p-value	OR	95% CI
Age	0.705	1.004	0.982-1.027
Gender (male vs female)	0.982	1.006	0.600-1.686
BMI	0.325	0.972	0.916-1.029
Family history of premature CHD (yes vs no)	0.744	1.133	0.534-2.405
HDL-C (low vs not low)	0.898	1.039	0.577-1.872
LDL-C (High vs not high)	0.427	0.847	0.562-1.276
Sitting BP (hypertension vs normal BP)	0.071	1.598	0.961-2.657
Smoking status (Habitual smoker vs non-smoker)	0.012	2.017	1.166-3.489
Physical activity (inactive vs active)	0.0003	2.144	1.414-3.250
Alcohol (high intake vs no intake)	0.845	0.927	0.433-1.984
Statin treatment (Treated vs Untreated)	0.101	0.601	0.329-1.104

Conclusion: In the Pandora study, the prevalence of asymptomatic PAD among subjects with moderate CV risk in France is 12.2%, strongly related to smoking and low physical activity. In patients with moderate CV risk, detection of asymptomatic PAD and management of modifiable RF such as smoking and physical activity could improve the overall CV risk. PANDORA Study was sponsored by AstraZeneca.

282

Ten-year risk of cancer mortality according to lipid levels and use of lipid-lowering drugs in the French general population

Emilie Bérard (1), Vanina Bongard (2), Philippe Amouyel (3), Dominique Arveiler (4), Jean Dallongeville (3), Aline Wagner (5), Dominique Cottel (6), Bernadette Haas (5), Jean-Bernard Ruidavets (2), Jean Ferrières (7)

(1) INSERM U558, Département d'Epidémiologie, Toulouse Cedex, France – (2) CHU, University School of Medicine, Epidemiology, INSERM U558, Toulouse, France – (3) INSERM U744, Institut Pasteur, Lille, France – (4) Strasbourg University School of Medicine, Epidemiology and Public Health, Strasbourg, France – (5) Faculté de Médecine, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg Cedex, France – (6) INSERM U744, Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique, Lille Cedex, France – (7) CHU Rangueil, Service de Cardiologie B, Toulouse Cedex 9, France

Purpose: The beneficial effect of lipid-lowering drugs on cardiovascular mortality is well established, but long term safety data remain scarce. The aim of this study was to assess 10-year risk of cancer mortality according to blood lipid levels and lipid-lowering drug exposure, in the French general population.

Methods: Our analysis was based on the Third French MONICA Cross-sectional survey on cardiovascular risk factors (1995-1996). Participants aged 35-64 years were randomly recruited from French polling lists. Subjects with a history of cancer at baseline were excluded from the analysis. Vital status and cause of mortality were obtained 10 years after inclusion.

Results: There were 3262 participants and 177 deaths were recorded (78 due to cancer). The sample was mainly composed of subjects in primary cardiovascular prevention (96%) and comprised 64% of normolipidemic, 25% of untreated dyslipidemic (total cholesterol ≥ 6.5 mmol/L or triglycerides ≥ 3.5 mmol/L) and 11% of dyslipidemic subjects treated with a lipid-lowering drug (4% statin, 6% fibrate). After adjustment for centre, age, smoking, gamma-

glutamyl transpeptidase and mean corpuscular volume, which were all significantly associated with cancer mortality, the hazard ratio (HR) for cancer mortality in subjects with non HDL-cholesterol < 3.5 mmol/L was 2.83 [95% confidence interval: 1.73-4.62]. The adjusted HR in subjects with HDL-cholesterol < 0.9 mmol/L was 2.87 [1.63-5.06]. The adjusted HR in subjects on lipid-lowering drug as compared to untreated subjects was 0.31 [0.11-0.85].

Conclusion: In this cohort mainly composed of primary prevention subjects, low HDL- and low non HDL-cholesterol levels were associated with increased cancer mortality, whereas risk of cancer death was reduced in users of lipid-lowering drugs. This suggests that the impact of low cholesterol on cancer risk may be different in subjects with spontaneously low levels and in those for whom cholesterol is lowered by lipid-lowering drugs.

283

Effect of moderate wine consumption on high density lipoprotein-cholesterol levels in high risk patients: A prospective observational study

Pierre Sicard (1), Michel Farnier (2), Gilles Dentan (3), Charlotte Pernet (4), Jean Claude Beer (4), Hamid Makki (5), Luc Janin-Manificat (6), Yves Laurent (7), Anne-Cécile Lagrost (8), Luc Rochette (9), Yves Cottin (4), Marianne Zeller (10)

(1) *FACULTE DE MEDECINE, LPPCE, Dijon, France* – (2) *Service d'endocrinologie, Point Médical, Dijon, France* – (3) *CLINIQUE DE FONTAINE, CARDIOLOGIE, Fontaine Les Dijon, France* – (4) *Service de cardiologie, CHU Dijon, Dijon, France* – (5) *centre hospitalier, cardiologie, Chatillon Sur Seine, France* – (6) *CENTRE HOSPITALIER, CARDIOLOGIE, Beaune, France* – (7) *Service de Cardiologie, CH, Semur-En-Auxois, France* – (8) *Service de Cardiologie, CHU Dijon, Dijon, France* – (9) *LPPCE, IFR Santé-STIC, Dijon, France* – (10) *IFR 100 santé-STIC, Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires Expérimentale, Dijon, France*

Introduction: Regular light to-moderate wine consumption, defined as 1-3 drinks/day, is associated with a lower risk of cardiovascular disease. Moreover, half of the cardiovascular benefit of wine consumption would be attributable to its High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) rising effect. The aim of this prospective study was to investigate the association between moderate wine consumption and HDL-C levels in patients who survived an acute myocardial infarction (AMI).

Methods: From the French regional RICO survey, 920 consecutive patients surviving an AMI were included between the 1st January and the 31st december 2005. At one year follow-up, patients were asked to report their wine consumption, using a questionnaire and examination of serum lipids was performed. Associations of demographic, clinical, and lifestyle risk-factors with HDL-C levels were assessed with multivariate analysis.

Results: Patient consuming 1-3 drink/day of wine had higher HDL-C levels (respectively, 0.47(0.38-0.56) vs 0.43(0.35-0.53) mg/dL, (p=0.026)), and lower CRP concentrations (2(1-5) vs 4(2-7) mg/L (p=0.01)), than non or high-drinkers (0 or >4 drink/day). No difference was reported for triglycerides or LDL-C levels in the two groups. In univariate analyses, CRP levels, diabetes, smoking and body mass index (BMI) were negatively associated with high HDL-C (> 40 mg/dL in men and >50 mg/dL in women). In contrast, female, physical activity and moderate wine intake were positively associated with HDL-C. In multivariate analyses, BMI (OR (95%CI) (0.91(0.87-0.96)), physical activity (OR(95%CI) (1.23(1.07-1.41))) and moderate wine intake (OR(95%CI) (1.84(1.22-3.73))) were associated with high HDL-C.

Conclusion: These data suggest that a moderate wine intake is associated with elevated levels HDL-C levels. This association may participate to the beneficial effect of moderate wine intake on cardiovascular disease.

284

Distribution of cardiovascular risk factors in coronary patients in North Tunisia

Riadh Jemaa (1), Mourad Lihoui (1), Amani Kallel (1), Rachid Mechmeche (2), Habib Haouala (3), Ali Belhani (4), Mohamed Lotfi Slimane (5), Naziha Kaabachi (1)

(1) *Hôpital la Rabta, Biochimie, Tunis, Tunisie* – (2) *Hôpital la Rabta, Cardiologie, Tunis, Tunisie* – (3) *Hôpital Militaire, Cardiologie, Tunis, Tunisie* – (4) *Hôpital Charles Nicolle, Cardiologie, Tunis, Tunisie* – (5) *Hôpital Habib Thameur, Cardiologie, Tunis, Tunisie*

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the western countries at the same time they are beginning to appear with increasing frequency in developing countries. The Tunisian epidemiological data on cardiovascular disease in the hospital environment are scarce. The aim of this study was to evaluate the frequency of cardiovascular risk factors and their association in patients hospitalised for coronary disease in coronary care units at Rabta, Charles Nicolle, Habib Thameur, Tahar Maamouri, Menzel Bourguiba and Military hospitals, over the period 1994-1998.

Patients and methods: The clinical features of 7164 patients (72.2% men with a mean age of 59 years, 3408 myocardial infarction, 3756 unstable angina) on hospital admission were analysed.

Results: The prevalence of hypertension (blood pressure \geq 140/90 mmHg) was 41.4%. There is a statistically significant difference in the prevalence of hypertension (p<0.001) between men (33.4%), and women (62.1%). The prevalence of diabetes (glycemia \geq 1.26 g/l) was 44.8%. The prevalence was higher in women (53.3%) than in men (41.1%, p<0.001). The prevalence of obesity (BMI \geq 30 kg/m²) (18.8%) was higher in women (29% vs. 14.9% in men, p<0.001). The incidence of dyslipidemia (CT > 2.5 g/l and/or TG > 1.5 g/l) was 44.9%. The percentage was higher in women (48.2%) than in men (43.3%, P< 0.001). The prevalence of smoking was 64.3%, with a statistically significant difference between men (84.4%) and women (12.2%). Twenty four percent of the patients had one cardiovascular risk factor, 32% had two, 25% had three factors and 13% had four or more factors.

Conclusion: With this risk factor profile Tunisia has to implement a national strategy of primary prevention and heart health promotion in addition to the efforts recently made in secondary prevention of some chronic disease such as hypertension, diabetes and smoking.

285

Prevalence and trends of the metabolic syndrome in French adults: the MONA LISA Study

Aline Wagner (1), Bernadette Haas (1), Vanina Bongard (2), Jean Dallongeville (3), Dominique Cottel (3), Jean Ferrières (4), Dominique Arveiler (5)

(1) *Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique EA3430 Université de Strasbourg, Strasbourg, France* – (2) *Département d'épidémiologie Université Toulouse3 INSERM U558, Toulouse, France* – (3) *INSERM, U744, Institut Pasteur de Lille, Université Lille2, Lille, France* – (4) *INSERM, U 558 Département d'épidémiologie Université Paul Sabatier, Toulouse, France* – (5) *Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA1801, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France*

Purpose: To assess ten-year change in the prevalence of the metabolic syndrome among French subjects using the National Cholesterol Education Program (NCEPATP III) criteria with the American Diabetes Association's updated definition of elevated fasting glucose (\geq 1g/l). Two definitions were assessed, one taking into account a treatment for hypertension and for elevated triglycerides or reduced high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (Met2) and the other not (Met).

Methods: Two cross-sectional representative surveys of the general population were carried out in 1996 and 2006 in three French areas: the Urban Community of Lille in the North, the districts of Bas-Rhin in the East and of Haute-Garonne in the South. Inhabitants aged 35-64 years were randomly recruited from electoral rolls after stratification on gender, 10 year-age group and town size. Standardized sociodemographic, medical and anthropometric data were collected and a fasted blood sample was analysed centrally. Prevalences in the age group 35-64 years were adjusted for the French population of year 2000.

Results: A total of 3405 subjects in 1996 and 3554 subjects in 2006 were included in the analyses. In both years the metabolic syndrome was more common among men than among women and increased with age. The age-adjusted prevalences [95% confidence interval] of Met were 26.3% [23.9-28.7] and 18.1% [16.1-20.1] in 1996 and 23.1% [20.9-25.3] and 15.1% [13.3-16.9] in 2006, in men and women respectively. The equivalent results

(41±11%; Figure) at day 365. Furthermore, LVEF was higher in PostC patients (48±6%) than in the control group (37±7%; $p<0.01$) at day 365.

Conclusions: Although PostC did not reduce IS or LVEF in the overall study population, it reduced IS and improved LVEF after one year in patients with large myocardium at risk, indicating beneficial long term effects in this subgroup.

3968 **QRS score at discharge from hospital is still an independent predictor of survival during ten-year follow-up of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy**



B. Stefanovic¹, P. Mitrovic¹, Z. Vasiljevic¹, G. Matic², N. Radovanovic¹, A. Karadzic², A. Milosevic², M. Radovanovic¹, J. Jankovic², A. Novakovic².
¹Clinical Center of Serbia, Cardiology Clinic, Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia; ²Clinical Center of Serbia, Cardiology Clinic, Belgrade, Serbia

Purpose: It is well known that early reperfusion therapy reduce infarct size and improve survival. The standard 32-point QRS score on the discharge electrocardiogram has not been investigated as much as other imaging techniques to predict final infarct size and survival in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI). The aim of our study is to determine whether QRS score has prognostic significance during long-term follow-up of patients with STEMI treated with thrombolytic therapy.

Method: In 933 pts (79.2% male, mean age 55.7±9.8 years) with STEMI treated with thrombolytic therapy who survived to hospital discharge QRS score was calculated, in which each point represents approximately 3% of the left ventricular mass. All patients were divided into tertiles: Group I (313 pts), QRS score ≤4 (≤12% myocardium); Group II (339 pts), QRS score 5-7 (12 to 21% myocardium); Group III (281 pts), QRS score ≥8 (>21% myocardium). Higher QRS scores were associated with baseline characteristics: older age, previous infarct, noninferior infarct location, higher heart rate on admission, longer duration of chest pain. Higher QRS scores were also associated with higher creatine kinase level, worse Killip class, worse echocardiographic parameters (enddiastolic volume, endsystolic volume, left ventricular ejection fraction), and more occluded infarct-related artery.

Results: Adverse outcome occurred more often in patients with higher QRS scores. During 10-year follow-up 227 pts died: 54/313 (17.25%) in group I; 84/339 (24.8%) in group II; 89/281 (31.7%) in group III. Kaplan-Meier curves comparing those groups differed significantly (log rank 25.9, $p=0.0000$). Cumulative probability of survival after 10-year follow-up in I, II, and III group was 78.0±2.8%, 62.3±7.8%, 56.4±4.3%, respectively. Cox regression analysis after multivariable adjustment showed that patients with higher QRS scores (groups II et III) were more likely to die versus those with QRS scores ≤4 (group I): (score 5 to 7, odds ratio (OR) 1.60, 95% confidence interval (CI) 1.14 to 2.26; $p=0.007$; score ≥8, OR 2.37, 95% CI 1.69 to 3.34, $p=0.000$).

Conclusion: QRS scoring at hospital discharge is relevant parameter of infarct size and independent predictor of survival in patients with STEMI treated with thrombolytic therapy. Patients with higher QRS score have worse prognosis during long-term follow-up.

TAGGING THE RISK IN VASCULAR DISEASE

3989 **Increased thermal heterogeneity in carotid arteries as a surrogate marker for coronary artery disease: first clinical application of microwave radiometry**



M. Drakopoulou¹, K. Toutouzas², A. Synetos², H. Nikolaou², K. Masoura², E. Tsiamis², K. Stathogiannis², C. Grassos², E. Sioreas³, C. Stefanadis². ¹Hippokraton Hospital, Department of Cardiology, Athens, Greece; ²Hippokraton General Hospital, Athens, Greece; ³University of Bolton, Bolton, United Kingdom

Background: Intima-media thickness measurement in carotid arteries is a widely adopted noninvasive modality for predicting cardiovascular events. However, the accuracy of this method is mired by the fact that age-related thickening of intimal and medial layers also occurs in the absence of overt atherosclerosis involving inflammation. Microwave radiometry (MR) is a new non-invasive method that allows in vivo measuring of the internal temperature of tissues reflecting inflammation. The purpose of this study was to evaluate the predictive value of thermal heterogeneity measured by MR for the diagnosis of significant coronary artery disease (CAD).

Method: Forty-two consecutive patients hospitalized for chest pain and scheduled for coronary angiography were evaluated by 1) ultra-sound echo-color Doppler (US-ECD) study of both carotid arteries, and 2) temperature measurements with MR. For all subjects during US-ECD study, the following parameters were analyzed: type of plaque (fatty, mixed and calcified), plaque morphology (regular, irregular, ulcerated), homogeneity (heterogeneous, homogenous) and echogenicity (type I-V). During thermographic measurements, thermal heterogeneity (ΔT) was assigned as the maximal temperature along the carotid artery minus the minimum temperature. Subsequent association of thermographic and ultrasound findings were performed.

Results: Significant CAD was found in 30 patients (71.4%) (CAD group) on coronary angiography. Mean intima-media thickness was significantly higher in carotid

arteries of the CAD group (1,293±0.37 vs 0,56±0.18°C, $p<0.001$). Carotid arteries of the CAD group had higher ΔT (1,317±0.55 vs 0,53±0.20°C, $p<0.001$). Among carotid arteries with atherosclerosis (IMT>0.75mm), fatty plaques had higher ΔT compared to mixed and calcified plaques (1,777±0.54 vs 1,086±0.17 vs 0,88±0.15°C accordingly, $p<0.05$). Plaques with ulcerated surface had higher ΔT compared to plaques with irregular and regular surfaces (2,200±0.53 vs 1,322±0.21 vs 0,96±0.19°C accordingly, $p<0.01$). Heterogeneous plaques had higher ΔT compared to homogenous (1,524±0.53 vs 0,83±0.13°C, $p<0.01$). When carotid arteries were categorized based on ΔT value, all patients with high ΔT (≥ 1) showed significant CAD on coronary angiography, whereas only 10% ($n=3$) of patients from this group had low ΔT value (<1).

Conclusions: It seems that microwave radiometry is a reproducible, feasible and safe method for the assessment of the functional characteristics of carotid plaques. Further studies are needed to validate this method as an additional tool for the prediction and/or exclusion of CAD.

3990 **Progression of asymptomatic carotid stenosis: a risk factor for ipsilateral neurological events**



L. Hirt. St George's University of London, London, United Kingdom

Background: The presence of an asymptomatic carotid stenoses with >50% luminal narrowing is associated with an increased the risk of stroke. These patients may have multiple duplex examinations, but the significance of stenosis progression in these patients is unknown. The main aim of this study was to evaluate carotid stenosis progression as a risk factor for ipsilateral ischaemic events in patients with a >50% asymptomatic carotid stenosis. Secondary aims were to establish the incidence of progression, and establish additional risk factors for ipsilateral neurological events.

Methods: A retrospective analysis of prospectively collected data from the deferred endarterectomy arm of the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). All patients were surgical candidates randomly allocated to receive medical treatment alone. Patients were followed up for 5 years or more with serial carotid duplex examinations. Data were obtained from yearly duplex examinations and information obtained at randomisation and follow up visits. Potential risk factors for ipsilateral neurological events were analysed in univariate and multivariate Poisson regression models.

Results: The annual incidences of progression in the group as a whole was 5.2%. Diabetes and previous contralateral symptoms showed a significant independent association with ipsilateral neurological events. There were a highly significant independent associations between ipsilateral events and both yearly progression ($p<0.001$), and progression from baseline ($p<0.001$).

Conclusions: Progression of carotid narrowing occurred in 25-35% of patients with asymptomatic >50% carotid stenoses. Diabetes, previous contralateral symptoms and progression of carotid luminal narrowing were independent risk factors for ipsilateral neurological events.

3991 **Do vascular markers predict cardiovascular death in primary prevention?**



E. Berard¹, V. Bongard¹, J.B. Ruidavets¹, J. Ferrieres². ¹University Hospital of Toulouse, Department of Epidemiology, Inserm UMR1027, Toulouse, France; ²University Hospital of Toulouse - Rangueil Hospital, Department of Cardiology B and Inserm UMR1027, Toulouse, France

Purpose: The assessment of cardiovascular risk is uniformly recommended as a decision-support for therapies aimed at preventing cardiovascular diseases. The purpose of the study was to determine the prognostic significance of vascular markers in apparently healthy subjects.

Methods: Analyses were based on the Third South-Western French MONICA Survey on cardiovascular risk factors (1995-1996) carried out in participants from the general population aged 35-64. Vital status, date and cause of death were obtained 14 years after inclusion. Subjects with a personal history of Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Atherosclerotic Cerebrovascular Disease and Atherosclerosis) or with a personal history of Severe Chronic Disease (Chronic Kidney Disease, Chronic Respiratory Insufficiency, Chronic Liver Disease and Cirrhosis, Chronic Heart Failure, and Cancer) were excluded from the analysis in order to study apparently healthy subjects in primary cardiovascular prevention. Pulse Wave Velocity (PWV), Pulse Pressure (PP), presence of carotid or femoral atherosclerotic plaques, and carotid Intima-Media Thickness (IMT) were assessed. Identification of the determinants of cardiovascular mortality was based on a multivariable survival analysis.

Results: There were 1144 participants (587 (51%) men). Over the 14-year study period, there were 63 deaths, 21% due to a cardiovascular cause (Ischemic Heart Disease, Atherosclerotic Cerebrovascular Disease or Atherosclerosis). The median 10-year risk of coronary event according to the Framingham Risk Score (FRS) was 6.4%. PWV, PP, and carotid or femoral atherosclerotic plaques were all significant and independent determinants of cardiovascular mortality, whereas carotid IMT was no longer associated with cardiovascular mortality after adjustment for FRS. The addition of PWV, PP or atherosclerotic plaques to FRS in a prediction model resulted in an improvement of the discriminatory value of the model as shown by the C-statistic which was 0.76 [95% CI: 0.61-0.90] for FRS alone, 0.80 [95% CI: 0.64-0.95] for FRS and PWV, 0.80 [95% CI: 0.65-0.95] for FRS and PP, and 0.77 [95% CI: 0.60-0.94] for FRS and plaques. Using PWV, PP

and plaques in the prediction model led to a Net Reclassification Improvement of 22, 19 and 25%, respectively.

Conclusion: Vascular markers are independent determinants of cardiovascular mortality risk in apparently healthy subjects in primary cardiovascular prevention and improve classification of subjects.

3992 Risk factors for intima-media thickening and atherosclerotic plaque development in carotid arteries



B. Sobien¹, G. Kopec¹, M. Podolec², H. Dziedzic¹, J. Zarzecka³, B. Loster³, P.J. Touboule⁴, M. Desvarieux⁵, A. Pajak⁶, P. Podolec¹.

¹Institute of Cardiology, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Dpt Cardiovascular Diseases, Krakow, Poland; ²Medical School of Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Coronary Disease Department, Krakow, Poland; ³Jagiellonian University, Department of Stomatology, Krakow, Poland; ⁴Department of Neurology and Stroke Center, Bichat University hospital, Paris, France; ⁵Mailman School of Public Health, Department of Epidemiology, New York, United States of America; ⁶Jagiellonian University, Department of Public Health, Krakow, Poland

Purpose: It is suggested that intima-media thickening and atherosclerotic plaque development in carotid arteries represent distinct pathological entities. Thus we aimed to compare the risk factors that determine the two processes.

Methods: In the cross-sectional study we examined 942 adults (447 men and 495 women) aged 45-74 years (mean 58.89±6.49) randomly selected from urban population registry in Cracow (Poland). Maximal carotid intima media thickness (CIMT) was measured in common carotid arteries while the presence of atherosclerotic plaques was assessed in common and internal carotid arteries, and in carotid bulb due to the Mannheim Consensus recommendations. We assessed the following cardiovascular disease risk factors: age, male sex, hypertension, diabetes, current smoking, hypercholesterolemia, low HDL cholesterol, obesity and family history.

Results: Mean value of CIMT was 0.79±0.11 mm (men: 0.81±0.12 mm, women: 0.78±0.11 mm). It was increased (≥ 0.9 mm) in 672 (71.3%) patients (326 (72.9%) men, 346 (69.9%) women). Atherosclerotic plaque was found in 352 (37.4%) patients (164 (33.1%) men, 188 (42.0%) women). CIMT was greater in a group with atherosclerotic plaque when compared with the group without atherosclerotic plaque in the carotid arteries (0.98±0.13 mm vs 0.90±0.11 mm respectively, p<0.0001), however 102 (28.9%) patients with atherosclerotic plaque had normal CIMT. When adjusted for main cardiovascular risk factors the independent determinants of the presence of atherosclerotic plaque were: smoking (odds ratio OR=2.37, 95% CI 1.78 – 3.15), age (OR=2.31, 95% CI 1.80 – 3.18), diabetes (OR= 2.1, 95% CI 1.39 – 3.18) and arterial hypertension (OR=1.79, 95%CI 1.34 – 2.39) whereas for increased CIMT: age (OR=3.42, 95%CI 2.59 – 4.29) and arterial hypertension (OR=2.07, 95%CI 1.57 – 2.72).

Conclusions: Increased CIMT and carotid plaques frequently coexist in the same arteries however a number of patients with carotid plaque do not have increased CIMT. Together with differences in cardiovascular disease risk factors this data suggest that intima-media thickening and atherosclerotic plaque development in carotid arteries represent distinct pathological entities.

3993 Carotid intima-media thickness: differences between aneurysmatic and occlusive disease



K.M. Van De Luijngaarden, M.T. Voute, S.E. Hoeks, E.J. Bakker, T.M. Valentijn, N.J. Ravensbergen, F. Bastos Goncalves, D. Goei, H.J. Verhagen, D. Poldermans. Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Purpose: Vascular pathology; aneurysmatic or occlusive disease is a major cause of morbidity and mortality in the western society. Both diseases have a similar atherosclerotic risk profile. However, the exact pathophysiology of aneurysms is ill defined. Common carotid artery intima-media thickness (CCA-IMT) is an easy accessible and objective marker of vascular wall pathology. The aim of our study was to investigate whether there is a difference in CCA-IMT measurements in aneurysmatic and occlusive disease.

Methods: Patients undergoing vascular surgery were divided in two groups; 1) aneurysmatic disease (thoracic-, abdominal- and iliac-aneurysms) and 2)

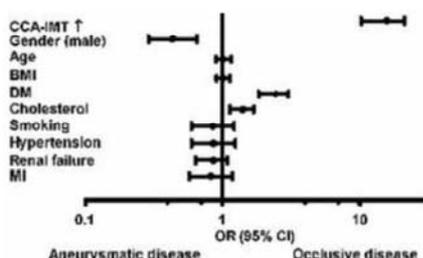


Figure 1. Aneurysmatic vs occlusive disease.

occlusive disease (peripheral and carotid occlusive disease). Patients with both aneurysmatic and occlusive disease were excluded. The CCA-IMT was measured according to the "Mannheim Carotid Intima-Media Consensus" and atherosclerotic risk factors were obtained. Multivariate regression analyses were used to assess the difference value of CCA-IMT between both groups.

Results: 779 patients were included in the study (mean age 65±13 yrs); aneurysmatic disease 395 patients (82% male) and occlusive disease 384 patients (70% male), respectively. The mean CCA-IMT was 1.08mm ±0.33; mean value of 0.97±0.26 in the aneurysmatic group and 1.19mm ±0.36 in the occlusive group (p<0.001). Adjusted for baseline characteristics and atherosclerotic risk factors using multivariable analysis showed that occlusive disease had an increase of CCA-IMT by 0.23mm (SE±0.026, P<0.001) compared to the aneurysmatic group.

Conclusions: A lower CCA-IMT was associated with aneurysmatic vascular disease compared to patients presenting with occlusive vascular disease. These findings suggest a different pathological pathway and might be considered as initial screening tool.

3994 Long term prognosis value of ankle brachial index in coronary artery disease



F. Bouisset¹, V. Bongard², J.B. Ruidavets², D. Tarasiewicz³, M. Galinier¹, D. Carrie³, M. Elbaz³, J. Ferrieres⁴.

¹University Hospital of Toulouse - Rangueil Hospital, Department of Cardiology A, Toulouse, France; ²University Hospital of Toulouse, Department of Epidemiology, Inserm UMR1027, Toulouse, France; ³University Hospital of Toulouse - Rangueil Hospital, Department of Cardiology B, Toulouse, France; ⁴University Hospital of Toulouse - Rangueil Hospital, Department of Cardiology B and Inserm UMR1027, Toulouse, France

Purpose: Peripheral arterial disease (PAD) frequently coexists with coronary artery disease (CAD) and increases the risk of death in CAD patients (pts). Resting ankle brachial index (ABI) is a non invasive method to assess the prevalence of PAD. Our objective was to assess the long term prognosis value of ABI in a contemporary large cohort of pts with known CAD.

Methods: Among 834 consecutive male pts hospitalized in 2001-2004 for coronary artery disease, ABI was measured in 776 pts. ABI ≤0.9 was considered as abnormal. ABI ≤0.9 and >0.6 was considered as low and ABI ≤0.6 as very low. The median follow-up was 7.17 years. Total mortality was predicted with a Cox proportional hazard model.

Results: Mean age (SD) was 60.2 (8.1), 144 pts (18.4%) were diabetic, mean glycaemia was 5.9 mmol/l (2.1), 155 pts (19.8%) were smokers, mean blood pressure was 139 (20)/84 (11) mmHg and median heart rate was 61 bpm [Interquartile range (IQR)] [57 – 70]. Mean HDL cholesterol was 43 mg/dl (11), mean LDL cholesterol 124 mg/dl (39) and median triglycerides were 147 mg/dl IQR [109 – 197]. Mean Cockcroft-Gault creatinine clearance was 87 ml/min and 11 pts (1.4%) had a severe chronic renal failure (lower than 30 ml/min). Mean left ventricular ejection fraction was 0.53 (0.13). 88.5% were on antiplatelet therapy, 75.2% on beta-blocker, 66% on statin therapy and 54.8% on ACE inhibitors or ARB.

The sample comprised 518 pts (67%) with normal ABI and 258 (33%) with abnormal ABI (215 (83.3%) pts had a low and 43 (16.7%) a very low ABI). The cumulative seven-year total mortality rate was 17.6%. In the normal ABI group, mortality rate was 13.9%, whereas it was 21.4% in the low and 44.2% in the very low ABI group (p<0.001).

After multivariate adjustment for age, diabetes, tobacco consumption (none; ≤40 pack-years; >40 pack-years), heart rate, duration of CAD, left ventricular ejection fraction (>0.5; ≤0.5 and >0.35; ≤0.35), history of chronic obstructive pulmonary disease or stroke, statin therapy and coronary revascularization, hazard ratio (HR) for all-cause death was 1.36 (95% CI [0.92, 2.03] p=0.12) for low ABI and 2.48 (95% CI [1.41; 4.36] p=0.002) for very low ABI compared to pts with normal ABI. Including ABI in the prediction model significantly increased the C-statistic (from 0.80 to 0.82, p=0.03).

Conclusion: ABI is a strong and independent long term predictor factor of all-cause death in CAD. To better identify pts at very high risk, systematic ABI assessment should be promoted.

PREDICTING THE RISK AND ASSESSING THE PROGNOSIS: UPDATE FROM LARGE STROKE STUDIES

3995 Rates and risk predictors of stroke and its subtypes among people with diabetes mellitus



R. Ting¹, G.J. Hankey², N.E. Anderson³, A.-S. Veillard¹, M. Romo⁴, M. Wosik⁵, D. Sullivan⁶, R. O'Connell¹, D. Hunt⁷, A.C. Keech¹.

¹University of Sydney, NHMRC Clinical Trials Centre, Sydney, Australia; ²Royal Perth Hospital, The University of Western Australia, Perth, Australia; ³Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; ⁴Finnish Heart Association, Helsinki, Finland; ⁵University of Sydney, Sydney, Australia; ⁶Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; ⁷Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

Purpose: We aimed to determine the rates and risk predictors of stroke and its

Conclusion: An educational program in cardiovascular prevention directed to children at school age can reduce the Framingham CHD risk of their parents especially in the intermediate/high risk categories. Cardiovascular prevention programs could be more effective if children were involved in the awareness/changing process. This strategy could incorporate more efficiently healthy lifestyle habits to the whole family.

5315 Providing effective primary prevention to vulnerable communities: impact of a nurse-led, individual and community-based primary prevention program



M.J. Carrington, S. Stewart. Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Background: A surveillance program of >2000 adults in regional Australia revealed high levels of future cardiovascular (CV) risk in a setting with scarce health care resources. We evaluated the impact of nurse-led risk prevention program combining individual and community-based engagement.

Methods: A nurse-led, mobile risk assessment clinic initially provided CV health checks to a regional community in Victoria, Australia (adult population ≈ 7,000). A standardised protocol collected demographic, health status and clinical profiling, including absolute CV risk and future diabetes risk. Those at increased risk joined a 6 month nurse-led intervention program to develop a care plan and establish multidisciplinary strategies to reduce their CV risk factors. This comprised phone consultation with a cardiac nurse/diabetes educator, referral to local health and lifestyle programs (i.e. walking clubs, cooking classes and subsidised gym membership) and the opportunity for telephone and e-mailed communication with trained personnel. Baseline and 6 month risk profiles were compared (3 month interim profiles were also compared in high risk subjects). Referral to, and contact with local health care services were also monitored.

Results: Over 7 weeks, 530 adults (62% female, aged 54.2±13.5 years) voluntarily participated. Of these, 233 (44%) had low, 175 (33%) moderate and 122 (23%) high risk levels for future CV events. At baseline, systolic (SBP)/diastolic (DBP) blood pressure was 133±17/78±10 mmHg and elevated (>140/90 mmHg) in 35%. Total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol was 4.8±1.0 and 2.6±0.8 mmol/L and above ideal levels for 24% (TC >5.5 mmol/L) and 52% (LDL >2.5 mmol/L) of subjects, respectively. Body mass index (BMI) was 27.8±4.7 kg/m² with 71% overweight or obese. At 3 months, 90 of 122 high risk subjects (74%) returned for assessment/intervention showing significant reductions of 5 mmHg in SBP (p<0.001), 0.43 and 0.33 mmol/L in TC (p<0.001) and LDL (p<0.01) and 0.41 kg/m² in BMI (p<0.001). At 6 months, 435 subjects overall (82%) returned; SBP and DBP were significantly reduced by 4 and 2 mmHg (both p<0.001), respectively; TC and LDL were significantly reduced by 0.6 and 0.3 mmol/L (both p<0.001), respectively; and BMI by 0.3 kg/m² (p<0.001). Mean absolute CV risk was reduced by 0.5% from 5.6% at baseline and AUSDRISK was 12±5%, respectively.

Conclusions: A nurse-led primary prevention program provides sustainable improvements in the metabolic and CV health of high risk individuals living in regional locations with limited health care resources.

5316 A sentinel opportunity to screen and improve cardiovascular risk in primary care: results of the anchor (a novel approach to cardiovascular health by optimizing risk management) study



J.L. Cox¹, B. Carr¹, T.M. Vallis¹, C. Szpilfogel¹, P. Andreou¹, B.J. O'Neill². ¹Dalhousie University, Halifax, Canada; ²Mazankowski Alberta Heart Institute, Edmonton, Canada

Purpose: We studied the efficacy of systematic risk factor screening, risk-weighted behavioral counseling and pharmacological treatment in primary care (PC).

Methods: We studied two geographically diverse PC practices in Nova Scotia, Canada, with differing reimbursement models vs a comparison group. Patients completed a health risk assessment (HRA) and readiness to change assessment that triggered an intervention individualized around both parameters with 1-year follow-up and a final HRA. The primary endpoint was the proportion of subjects with moderate and high baseline 10-year Framingham Risk Scores reducing absolute risk by 10% and 25%, respectively; the secondary endpoint was the proportion of subjects with moderate or high baseline risk falling ≥1 risk category post-intervention.

Results: 1509 intervention patients enrolled, 72% completed the study. Results are presented for 561 subjects with moderate or high baseline Framingham risk but no diabetes or established CVD. Mean age was 55.4 years; 57.8% were female. 41% vs 27% controls achieved the primary endpoint (p=0.025, NNT=7); 38% vs 25% reduced ≥1 risk category (p=0.04, NNT=8). Females (ARR=5.2%, RRR=31.6%, NNT=8) did better than males (ARR=2.3%, RRR=8.4%, NNT=15). Of 363 intervention patients at moderate baseline risk, 125 (34.4%) fell to low risk and 202 (55.7%) did not change; of 198 with high baseline risk, 68 (34.3%) fell to moderate risk and 20 (10.1%) to low risk. Overall, 10-year ARR in the intervention group vs controls fell 2.6%, p=0.005; RRR=17.7%, p=0.001. The shift was driven by improvements in Metabolic Syndrome (prevalence 79.1% vs 53.7% pre- and post-intervention, respectively). Mean reductions in waist girth (1.63 cm, p=0.02), SBP (5 mmHg, p=0.01), DBP (3 mmHg, p=0.01) and increases in HDL cholesterol

(0.30 mmol/L, p=0.001) were seen. These results were obtained largely through lifestyle modification; drug use did not change significantly and neither geography nor reimbursement model influenced the results.

Conclusion: Cardiac risk can be effectively decreased in PC, largely via lifestyle change, even among patients without manifest CVD, using individualized counseling targeting specific behaviors.

5317 Physicians' attitudes towards cardiovascular guidelines and risk assessment tools: relation with the management of risk factors in the primary prevention setting



J. Dallongeville¹, J.R. Banegas², J. Halcox³, E. Guallar⁴, C. Borghi⁵, G. De Backer⁶, F. Tubach⁷, J. Perk⁸, P.G. Steg⁹, F. Rodriguez Artalejo². ¹Inserm U744, Pasteur Institute, Department of Epidemiology and Public Health, Lille, France; ²Autonomous University of Madrid, Department of Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain; ³University of Wales College of Medicine, Cardiovascular Research Institute, Cardiff, United Kingdom; ⁴Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, United States of America; ⁵Department of Internal Medicine, Ageing and Clinical Nephrology, University of Bologna, Bologna, Italy; ⁶Department of Public Health, University of Gent, Ghent, Belgium; ⁷AP-HP - Hospital Bichat-Claude Bernard, Paris, France; ⁸School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Kalmar, Sweden; ⁹Inserm U698 - Hospital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

Goal: To assess the relationship between the characteristics and the clinical practice of general practitioners (GP) - in terms of use of clinical guidelines and risk calculation tools - and the prevalence of raised blood pressure, lipid levels and glycaemia of their primary cardiovascular disease (CVD) prevention patients.

Methods: In 2009, 514 GPs from 12 European countries were asked their habits in terms of use of risk assessment tools and clinical guidelines (EURIKA, NCT00882336). Each GP recorded the cardiovascular risk factors (CVRF) and treatment of their patients ≥50 years, free of clinical CVD, and ≥1 major CVRF (n=4972; average 9.6pt. per GP). CVRF were defined as: "known by the GP" or raised BP (SBP/DBP ≥140/90 and ≥130/80 in diabetic patients), cholesterol (cholesterol ≥5 mmol/L or LDL ≥3 mmol/L) and HbA1c (≥6.5%). The associations between GP's characteristics and practice and the proportion of patients with CVRFs, among treated and non-treated patients were assessed with a generalised estimation equation (GEE) regression model, with the GP considered as a random effect, to account for the cluster effect.

Results: GP's mean age was 47.7 y, 69.1% were men, mean duration since graduation was 20.1 y. The main place of work was urban for half of them and 37.7% attended between 100 and 199 patients per week. In univariate analyses, the proportion of patients with CVRF receiving a drug therapy differed across countries and was positively associated with GP's duration since graduation. The proportion of hypercholesterolemic patients receiving drug therapy was more frequent for GP reporting using risk assessment tools (51.4% vs. 43.5%, p<0.0008) and clinical guidelines (50.1% vs. 41.9%, p<0.005). Furthermore, the proportion of treated patients reaching therapeutic goals differed across countries and was lower for GPs attending 7200 patients/week than fewer (31.1% vs. 41.0% for BP p<0.001; 33.7% vs. 44.6% for cholesterol p<0.009 and 28.3% vs. 35.7% of HbA1c p<0.05). Achievement of therapeutic cholesterol level in treated patients was also more likely for GPs declaring using local guidelines (52.2% vs. 40.4%, p<0.002), and to a lesser extent risk assessment tools (44.2% vs. 40.0% p<0.06). BP and HbA1c control was not associated with GP's characteristics or their clinical practice.

Conclusion: In this observational European study, physician's characteristics, notably use of guidelines and of risk assessment tools, are associated with the identification, treatment and therapeutic success of hypercholesterolemia, but not diabetes and hypertension, in their primary CVD prevention patients.

NOVEL PREDICTORS OF RISK IN DIABETES

5318 14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure in a general population



E. Berard¹, V. Bongard¹, D. Arveiler², J. Dallongeville³, A. Wagner², M. Montaye³, J.B. Ruidavets¹, J. Ferrieres⁴. ¹University Hospital of Toulouse, Department of Epidemiology, Inserm UMR1027, Toulouse, France; ²University of Strasbourg, Medical Faculty, EA 3430, Department of Epidemiology and Public Health, Strasbourg, France; ³Inserm U744, Pasteur Institute, Department of Epidemiology and Public Health, Lille, France; ⁴University Hospital of Toulouse - Rangueil Hospital, Department of Cardiology B and Inserm UMR1027, Toulouse, France

Purpose: Guidelines for management of patients with type 2 diabetes mellitus recommend use of hypoglycemic drugs when lifestyle interventions remain insufficient for glycaemic control. Recent trials have provided worrying safety data on certain oral hypoglycemic drugs. The aim of this study was to assess 14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure at baseline, in a general population.

Methods: Our analysis was based on the observational Third French MONICA survey on cardiovascular risk factors (1995-1996). Participants aged 35-64 were

randomly recruited from the general population of three French areas. Vital status was obtained 14 years after inclusion, and assessment of determinants of mortality was based on multivariable Cox modelling.

Results: There were 3403 participants and 272 deaths over the 14-year period. At baseline, there were 3220 (95%) non-diabetic subjects, 48 (1%) untreated diabetics and 135 (4%) diabetics with hypoglycemic drug treatment (metformin alone (30%), sulfonylurea alone or in combination with other hypoglycemic drugs except insulin (48%), insulin alone or in combination with other hypoglycemic drugs except sulfonylurea (13%), other treatments (9%)). Death rate was 7%, 23% and 21% in non-diabetic subjects, untreated diabetics and diabetics with hypoglycemic drugs, respectively. A multivariate analysis was performed with adjustment for duration of diabetes, history of diabetes complications (diabetes with renal, ophthalmic, neurological, peripheral arterial disease or atherosclerotic cardiovascular disease) or severe chronic disease (chronic renal, heart or respiratory failure, cirrhosis or cancer), living area, age, gender, educational level, alcohol consumption, smoking, blood pressure, LDL- and HDL-cholesterol, which were all significant and independent determinants of mortality. The adjusted Hazard Ratio for all-cause mortality was 2.77 [95% confidence interval: 0.70-10.88] for untreated diabetics, 2.15 [0.91-5.08] for diabetics with metformin alone, 1.53 [0.81-2.89] for diabetics with sulfonylurea (alone or in combination) and 5.03 [1.99-12.71] for diabetics with insulin (alone or in combination) versus non-diabetic subjects.

Conclusions: After extensive adjustment for seriousness of diabetes and risk factors for all-cause mortality, diabetics treated with insulin at baseline were at increased risk of all-cause mortality. We did not find any harmful signal regarding all-cause mortality risk associated with the use of other hypoglycemic drugs.

5319 Higher incidence of hypoglycaemia under oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes and manifest vascular disease: results of DiaRegis



A.K. Gitt¹, P. Bramlage², E. Deeg³, C. Binz⁴, M. Krekler⁴, T. Plate⁵, D. Tschöpe⁶. ¹Herzzentrum Ludwigshafen, Institut f.

Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Univ. Heidelberg, Ludwigshafen am Rhein, Germany; ²Institute for Cardiovascular Pharmacology & Epidemiology, Mahlow, Germany; ³Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg, Ludwigshafen, Germany; ⁴BMS, Munich, Germany; ⁵AstraZeneca, Wedel, Germany; ⁶Heart and Diabetes Center NRW, Bad Oeynhausen, Germany

Background: Patients with type 2 diabetes are at increased risk for treatment- and disease related complications. Little is known about the incidence of hypoglycaemic events in diabetics with and without manifest vascular disease under oral anti-diabetic therapy in clinical practice.

Methods: In the ongoing DiaRegis registry, 3,741 consecutive outpatients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control under chronic oral anti-diabetic mono- or dual combination therapy were enrolled to document patient characteristics, medical treatment as well as the prevalence of hypoglycaemia. We examined differences between diabetics with and without vascular disease (VD), defined as known coronary artery disease (CAD) or prior stroke or peripheral artery disease (PAD).

Results: A total of 909 patients had known VD (18.0% CAD, 4.7% prior stroke, 6.1% PVD). Patients with VD were older, less often female and already had a significantly longer duration of diabetes. No difference was found in HbA1c as indicator of long-term glycaemic control, but patients with VD more often suffered from hypoglycaemia and other diabetes complications like neuropathy. The strongest predictor of hypoglycaemia in the 12 months prior to enrolment into the registry as well as during the first 6 months of follow-up was the treatment with sulfonylurea (HR 2.16, p<0.01).

Hypoglycaemia in vascular disease

	With vascular disease n=909 (24.3%)	W/o vascular disease n=2,832 (75.7%)	p-value
Age (years)	71	64	<0.001
Female gender (%)	33.6	50.9	<0.001
CAD (%)	74.1	0	n.a.
Prior Stroke/TIA (%)	18.52	0	n.a.
PAD (%)	6.0	0	n.a.
Diabetes duration (years)	6.4 (3.5-10.5)	5.4 (2.7-9.3)	<0.0001
HbA1c (%)	7.4	7.4	=0.34
Fasting glucose (mg/dl)	143	142	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dl)	108	123	<0.05
Metformin (%)	80.7	85.2	<0.05
Sulfonylurea (%)	31.8	27.6	<0.05
Heart Failure (%)/Periph. Neuropathy (%)	24.823.4	5.011.4	<0.001-0.001
Hypoglycaemia 12 months prior to enrolment (%)	12.9	10.0	<0.05
Hypoglycaemia within 6 months FU (%)	11.3	7.6	<0.01

Conclusions: High-risk outpatients with type 2 diabetes and VD are insufficiently controlled under mono- or dual oral anti-diabetic combination therapy, have a high incidence of adverse vascular events and suffer from significant hypoglycaemias as complication of anti-diabetic therapy.

5320 Post-challenge glucose levels identify a high risk group for all-cause and cardiovascular mortality undetected by fasting glucose or glycated hemoglobin



G. Silbernagel¹, H. Sourij², M.E. Kleber³, T.B. Grammer⁴, B.R. Winkelmann⁵, B.O. Boehm⁶, W. Marz⁷. ¹Eberhard-Karls-

University, Department of Internal Medicine IV, Vascular disease and Diabetology, Tübingen, Germany; ²Medical University of Graz, Department of Endocrinology, Graz, Austria; ³LURIC Study non profit LLC, Freiburg, Germany; ⁴Mannheim Institute of Public Health, Social & Preventive Medicine, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ⁵Cardiology Group Frankfurt-Sachsenhausen, Frankfurt, Germany; ⁶University of Ulm, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Ulm, Germany; ⁷Synlab Center Heidelberg GmbH, Heidelberg, Germany

Objective: The American Diabetes Association (ADA) has revised the criteria for the diagnosis of diabetes in 2010. Glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ has been included in the diagnostic algorithm. The present analysis aimed to investigate whether there is a need to perform oral glucose tolerance tests in subjects without elevation of fasting glucose or glycated hemoglobin for risk stratification. **Research Design and Methods:** We studied 2002 individuals who were referred for angiography and did not have a history of diabetes. Oral glucose tolerance tests were performed in 1772 subjects with fasting glucose < 126 mg/dl. The mean (\pm standard deviation) duration of the follow-up for all-cause and cardiovascular mortality was 7.66 ± 2.0 years. The Cox proportional hazards model was used to test the relationships of the diagnostic criteria of diabetes with all-cause and cardiovascular mortality.

Results: A total of 468 subjects had newly diagnosed type 2 diabetes according to the ADA 2009 definition. Another 150 participants were diagnosed as having type 2 diabetes using the ADA 2010 criteria. 346 deaths occurred during the follow-up. Among these, 202 were due to cardiovascular diseases. Subjects with increased fasting glucose ≥ 126 mg/dl or elevated glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ and those with isolated elevation of post-challenge glucose ≥ 200 mg/dl had increased all-cause and cardiovascular mortality compared to subjects without diabetes according to the ADA 2010 definition (all p < 0.001). All-cause (p=0.860) and cardiovascular mortality (p=0.873) were not significantly different between subjects with increased fasting glucose or glycated hemoglobin and those with isolated elevation of post-challenge glucose. Multivariate adjusted analyses were in support of the univariate data.

Conclusions: These results support the need to perform OGTTs in subjects without elevation of fasting glucose or glycated hemoglobin, at least in persons at intermediate to high cardiovascular risk.

5321 Independent mortality predictors in patients with different glucose abnormalities and acute myocardial infarction treated invasively



M. Mazurek¹, J. Kowalczyk¹, R. Lenarczyk¹, B. Sredniawa¹, T. Zielinska¹, A. Sedkowska¹, E. Jedrzejczyk¹, P. Pruszkowska¹, L. Polonski², Z. Kalarus¹. ¹Medical University of Silesia, 1st Dpt of Cardiology,

Congenital Heart Diseases & Electrotherapy, Zabrze, Poland; ²Medical University of Silesia, Silesian Center for Heart Diseases, 3rd Department of Cardiology, Zabrze, Poland

Background: Glucose abnormalities (GA) deteriorate the prognosis in patients (pts) with coronary heart disease. However, the incidence and impact of different GA on early and long-term outcome in subjects with acute myocardial infarction (AMI) treated invasively remains unclear.

Aim: To assess the incidence and independent risk factors for death in pts with different GA and AMI treated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: Study population consisted of 2733 consecutive pts treated with PCI in the acute phase of AMI. In all in-hospital survivors (n=2527, 92.5%) without the history of diabetes mellitus diagnosed before or during index hospitalization standard oral glucose tolerance test (OGTT) was performed during stable condition before hospital discharge and interpreted according to WHO guidelines. This made it possible to divide study population into three groups: 1) prediabetic group, including subjects with impaired fasting glycaemia – IFG and impaired glucose tolerance – IGT; 2) diabetic group with diabetes mellitus diagnosed previously – DM, and diabetes mellitus diagnosed during index hospitalization – new onset DM; and 3) control group with pts without any GA. Cox regression was used to identify independent mortality predictors during the observation period (mean of 37.5 months).

Results: The incidence of GA was as follows: IFG (n=376, 15%); IGT (n=560, 22%); DM (n=425, 17%); new onset DM (n=384, 15%); and control group (n=782, 31%). During the long-term follow-up, death rate events for previously known DM, new onset DM and IGT were significantly more frequent than those for IFG and control group (12.3; 9.6 and 9.4 vs. 5.6 and 6.4%, respectively, P<0.05). The strongest and common independent predictors of death in prediabetic and diabetic group were glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73m² (HR 2.0 and 2.8) and left ventricle ejection fraction $< 35\%$ (HR 2.5 and 1.8, all P<0.05) respectively.

Conclusions: Mortality rates in pts with AMI and concomitant DM, new onset DM and IGT are significantly higher than in subjects without any GA. Impaired renal function along with depressed left ventricle systolic function are the strongest independent risk factors for death in pts with GA and AMI treated invasively.

an adrenal cause is suspected although hormonal tests are recommended as first line.

Methods: On 134 hypertensive patients uncontrolled by at least a combination therapy and with a suspicion of secondary hypertension due to adrenal cause, an abdominal CT scan was performed in first intention. In all subjects, an exploration of the renin-aldosteron axis in standardized conditions, a 24-hour urinary cortisol and a WHO recommended biological analysis were also performed afterwards.

Results: An abnormal morphology of adrenal was detected in 57.5% of patients. Observed abnormalities were: bilateral hyperplasia (30.6%), unilateral adenoma (15.7%), unilateral hyperplasia (6.7%) and bilateral adenoma (4.5%). Abnormal adrenal hormonal tests were recorded in 16.4% of patients, with a primary aldosteronism (A/R corrected > 23) found in 10.4% and increased urinary cortisol in 6%. Treatment implementation was decided upon morphologic and hormonal results. At 6 months of follow-up, a controlled blood pressure was observed in 73.1% of subjects, spironolactone had been prescribed in 41.8% of subjects and adrenal surgery performed in 3.7% of patients. If hormonal tests had only been performed, a retrospective analysis showed that treatment with spironolactone would have been prescribed only in 12.6% of subjects and an adrenal surgery been proposed only in 2.9% of patients.

Conclusion: In our population of patients with a resistant hypertension and adrenal disease suspicion, abdominal CT scan as a first line investigation leads directly to the conclusion of an adrenal aetiology in 45.5% of patients. In contrast, a specific treatment would have been undertaken only in 15.5% of patients if screened by hormonal examinations only. This study suggests that in subjects with uncontrolled hypertension and suspected to have an adrenal cause, abdominal CT scan is an efficient first line investigation.

265

Do vascular markers predict cardiovascular death in primary prevention?

Emilie Bérard [Orateur] (1), Vanina Bongard (2), Jean-Bernard Ruidavets (1), Jean Ferrières (3)

(1) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (2) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (3) CHU Rangueil, Cardiologie B, Toulouse, France

Purpose: The purpose of the study was to determine the prognostic significance of vascular markers in apparently healthy subjects.

Methods: Analyses were based on the Third South-Western French MONICA Survey (1995-1996) carried out in participants aged 35-64. Vital status, date and cause of death were obtained 14 years after inclusion. Subjects with a personal history of Atherosclerotic Cardiovascular Disease or with a personal history of Severe Chronic Disease were excluded. Pulse Wave Velocity (PWV), Pulse Pressure (PP), presence of carotid or femoral atherosclerotic plaques, and carotid Intima-Media Thickness (IMT) were assessed. Identification of the determinants of cardiovascular mortality was based on a multivariable survival analysis.

Results: There were 1144 participants (587 (51%) men). Over the 14-year study period, there were 63 deaths, 21% due to a cardiovascular cause (Ischemic Heart Disease, Atherosclerotic Cerebrovascular Disease or Atherosclerosis). The median 10-year risk of coronary event according to the Framingham Risk Score (FRS) was 6.4%. PWV, PP, and carotid or femoral atherosclerotic plaques were all significant and independent determinants of cardiovascular mortality, whereas carotid IMT was no longer associated with cardiovascular mortality after adjustment for FRS. The addition of PWV, PP or atherosclerotic plaques to FRS in a prediction model resulted in an improvement of the discriminatory value of the model as shown by the C-statistic which was 0.76 [95% CI: 0.61-0.90] for FRS alone, 0.80 [95% CI: 0.64-0.95] for FRS and PWV, 0.80 [95% CI: 0.65-0.95] for FRS and PP, and 0.77 [95% CI: 0.60-0.94] for FRS and plaques. Using PWV, PP and plaques in the prediction model led to a Net Reclassification Improvement of 22, 19 and 25%, respectively.

Conclusion: Vascular markers are independent determinants of cardiovascular mortality risk in apparently healthy subjects in primary cardiovascular prevention and improve classification of subjects.

266

Long term prognosis value of ankle brachial index in coronary artery disease

Frédéric Bouisset [Orateur] (1), Vanina Bongard (2), Jean-Bernard Ruidavets (3), Dorota Taraszewicz (4), Michel Galinier (1), Didier Carrié (5), Meyer Elbaz (5), Jean Ferrières (4)

(1) CHU Toulouse, Cardiologie A, Toulouse, France – (2) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (3) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (4) CHU Rangueil, Cardiologie B, Toulouse, France – (5) CHU Toulouse, Cardiologie B Toulouse, France

Purpose: Our objective was to assess the long term prognosis value of ABI in a contemporary large cohort of pts with known CAD.

Methods: Among 834 consecutive male pts hospitalized in 2001-2004 for coronary artery disease, ABI was measured in 776 pts. ABI < -0.9 was considered as abnormal. ABI < -0.9 and > 0.6 was considered as low and ABI < 0.6 as very low. The median follow-up was 7.17 years. Total mortality was predicted with a Cox proportional hazard model.

Results: Mean age (SD) was 60.2 (8.1), 144 pts (18.4%) were diabetic, 155 pts (19.8%) were smokers, and median heart rate was 61 bpm [Interquartile range (IQR)] [57-70]. Mean left ventricular ejection fraction was 0.53 (0.13). 88.5% were on antiplatelet therapy, 75.2% on beta-blocker, 66% on statin therapy and 54.8% on ACE inhibitors or ARB.

The sample comprised 518 pts (67%) with normal ABI and 258 (33%) with abnormal ABI (215 (83.3%) pts had a low and 43 (16.7%) a very low ABI). The cumulative seven-year total mortality rate was 17.6%. In the normal ABI group, mortality rate was 13.9%, whereas it was 21.4% in the low and 44.2% in the very low ABI group (p<0.001).

After multivariate adjustment for age, diabetes, tobacco consumption (none; ≤40 pack-years; >40 pack-years), heart rate, duration of CAD, left ventricular ejection fraction (>0.5; ≤0.5 and > 0.35; ≤0.35), history of chronic obstructive pulmonary disease or stroke, statin therapy and coronary revascularization, hazard ratio (HR) for all-cause death was 1.36 (95% CI [0.92; 2.03] p=0.12) for low ABI and 2.48 (95% CI [1.41; 4.36] p=0.002) for very low ABI compared to pts with normal ABI. Including ABI in the prediction model significantly increased the C-statistic (from 0.80 to 0.82, p=0.03).

Conclusion: ABI is a strong and independent long term predictor factor of all-cause death in CAD. To better identify pts at very high risk, systematic ABI assessment should be promoted.

267

The relationship between vascular dysfunction and angina with angiographically normal coronary arteries

Carmen Ginghina [Orateur], Madalina Iancu, Marinela Serban, Ileana Cra-ciunescu, Bogdan Alexandru Popescu, Aneida Hodo, Ioana Ghiorghiu, B.A. Popescu

Institute of Cardiovascular Disease, Cardiology, Bucharest, Romania

Background: Angina with angiographically normal coronary arteries (NCA) still has controversial pathophysiological mechanisms. Experimental studies have shown that coronary blood flow varies with aortic (Ao) stiffness, but clinical data are poor.

Objective: To assess Ao vascular function by different echocardiographic techniques in patients (pts) with angina and NCA vs asymptomatic pts.

Methods: Study group consisted of 15 pts with angina and NCA (mean age 60.9±5.3 yrs) and 15 age and gender- matched control subjects (normal and hypertensives pts).

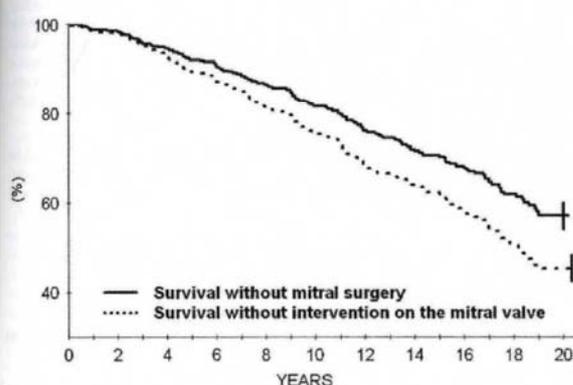
Ascending Ao diameters – derived stiffness indices were: Ao strain, Ao distensibility (Ao dis), Ao stiffness index (Ao SI). Ao function was evaluated also by measuring tissue Doppler (TdI) systolic (SW), early and late diastolic (EW, AW) velocities of the anterior Ao wall. Total afterload was defined by the effective arterial elastance (Ea=0.9XSBP/SV, SV=stroke volume). Systemic vascular resistance index (SVRI)= mean arterial pressure/cardiac index. Total arterial compliance (Ca)=SV/pulse pressure.

Methods: We report the 20-year FU of 912 patients (pts) who had good immediate results (IR) of PMC (valve area -1.5cm^2 with mitral regurgitation <24). Mean age was 48 ± 13 yrs, 251 pts (27%) had calcified valves.

Results: During a mean FU of 12 years, 351 pts (38%) required a repeat intervention on the mitral valve. Surgery was performed in 266 pts (76%). A repeat PMC could be performed in 85 pts (24%) a mean of 10 ± 4 years after the first PMC, with good IR in 80 pts (94%).

Survival without re-intervention was $38\pm 2\%$ at 20 years. When considering surgery alone, the corresponding rate increased to $46\pm 2\%$ at 20 years. In the 504 pts aged <50 years at their first PMC, 20-year rates were $45\pm 3\%$ for survival without re-intervention and $57\pm 3\%$ for survival without surgery (Figure).

Conclusion: After successful PMC 1) Re-intervention is frequently needed during long-term FU 2) Repeat PMC can be performed in one out of 4 pts needing re-intervention. 3) Surgery can thus be further postponed in a substantial number of patients. 4) The favourable impact of repeat PMC is particularly marked in pts aged <50 years, enabling more than half of them to remain free from surgery 20 years after initial PMC.



287

Early repolarization syndrome: valsalva maneuver in familial screening

Jean-Baptiste Gourraud [Orateur] (1), Frédéric Sacher (2), Richard Redon (3), Jean-Jacques Schott (3), Pascal Chavermac (4), Hervé Lemarec (1), Philippe Mabo (5), Michel Haïssaguerre (2), Vincent Probst (1)
 (1) CHU Nantes, HGRL, Institut du Thorax, Nantes, France – (2) CHU Bordeaux, Cardiologie, Bordeaux, France – (3) CHU Nantes, Unité Inserm U915, IRT UN, Institut du Thorax, Nantes, France – (4) CHR Castres-Mazamet, Castres, France – (5) CHU Rennes, Cardiologie, Rennes, France

Introduction: Early repolarization (ER) has been recently linked with idiopathic ventricular fibrillation. In spite of a frequent familial past history of SCD, ER identification in relatives is limited by variability of the ER over the time and with the variation of autonomic tone and heart rate. The aim of the study was to test the ability of valsalva maneuver (VM) to identify large families affected by early repolarization syndrome (ERS).

Methods: We have screened relatives of 2 families in which SCD occurred with ERS. Patients were considered to be affected in the presence of a positive deflection on the S wave in two consecutive leads and at least a 1 mm amplitude above baseline. A VM was performed in relatives to increase or reveal ER. Comparison between heart rate and J wave amplitude before and after VM was performed with a paired Student's t-test.

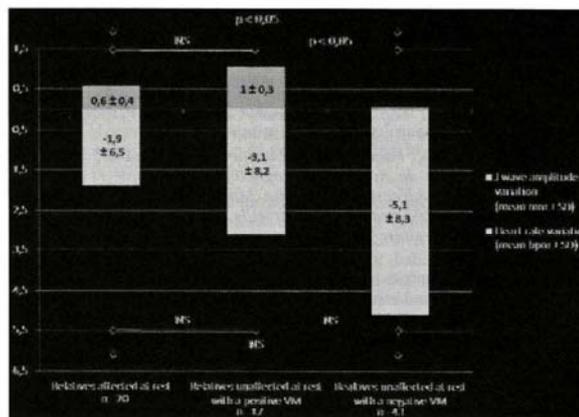
Results: VM was performed for 80 relatives. It increased ER amplitude in 17/20 (85%) affected patients and revealed ER in 17/60 (28%) patients unaffected at rest. VM succeeded in unmasking pattern for 5/11 (45%) expected carrier of ER previously considered as unaffected. Heart rate at rest was 75 ± 13 bpm and decreased of 3.9 ± 7.9 bpm ($p<0.001$) during the test without any difference between groups.

In the first family, 4 SCD occurred whose one with an ER pattern. We identified 25 other ER out of 82 available ECG (prevalence 34%).

In the second family, 4 SCD occurred whose one with an ER pattern. We identified 17 other ER out of 29 available ECG (prevalence 58%).

In those families, ER is transmitted with an autosomal dominant trait through respectively 5 and 4 generations.

Conclusion: Malignant forms of ER can be transmitted as an autosomal dominant trait in large families. VM could be helpful to unmask ER for familial screening of relatives. Further investigations are required to assess prognosis of VM.



Effect of VM on J wave and heart rate

288

14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure in a general population

Emilie Bérard [Orateur] (1), Vanina Bongard (2), Dominique Arveiler (3), Jean Dallongeville (4), Aline Wagner (5), Michèle Montaye (4), Jean-Bernard Ruidavets (1), Jean Ferrières (6)
 (1) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (2) CHU Toulouse, Inserm U1027, Epidémiologie, Toulouse, France – (3) Faculté de Médecine, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg, France – (4) Inserm U744, Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique, Lille, France – (5) Faculté de Médecine, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg, France – (6) CHU Rangueil, Cardiologie B, Toulouse, France

Purpose: Recent trials have provided worrying safety data on certain oral hypoglycemic drugs. The aim of this study was to assess 14-year risk of all-cause mortality according to hypoglycemic drug exposure at baseline, in a general population.

Methods: Our analysis was based on the Third French MONICA survey (1995-1996). Participants aged 35-64 were randomly recruited from the general population of three French areas. Vital status was obtained 14 years after inclusion, and assessment of determinants of mortality was based on multivariable Cox modelling.

Results: There were 3403 participants and 272 deaths over the 14-year period. At baseline, there were 3220 (95%) non-diabetic subjects, 48 (1%) untreated diabetics and 135 (4%) diabetics with hypoglycemic drug treatment (metformin alone (30%), sulfonylurea alone or in combination with other hypoglycemic drugs except insulin (48%), insulin alone or in combination with other hypoglycemic drugs except sulfonylurea (13%), other treatments (9%)). Death rate was 7%, 23% and 21% in non-diabetic subjects, untreated diabetics and diabetics with hypoglycemic drugs, respectively. A multivariate analysis was performed with adjustment for duration of diabetes, history of diabetes complications or severe chronic disease, and living area, age, gender,

educational level, alcohol consumption, smoking, blood pressure, LDL- and HDL-cholesterol. The adjusted Hazard Ratio for all-cause mortality was 2.77 [95% confidence interval: 0.70-10.88] for untreated diabetics, 2.15 [0.91-5.08] for diabetics with metformin alone, 1.53 [0.81-2.89] for diabetics with sulfonylurea (alone or in combination) and 5.03 [1.99-12.71] for diabetics with insulin (alone or in combination) versus non-diabetic subjects.

Conclusions: Diabetics treated with insulin at baseline were at increased risk of all-cause mortality. We did not find any harmful signal regarding all-cause mortality risk associated with the use of other hypoglycemic drugs.

289

Role of *Krox20* during cardiac valve development, remodeling and maturation

Gaëlle Odelin [Orateur] (1), Frank Kober (2), Jean François Avierinos (3), Sarah Arab (1), Piotr Topilko (4), Patrick Charnay (4), Patrick Cozzone (2), Monique Bernard (2), Stéphane Zaffran (1)

(1) INSERM U 910, Faculté de Médecine de la Timone, Marseille, France – (2) Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale, CNRS, Faculté de Médecine de Marseille, Marseille, France – (3) Hôpital la Timone, Service de Cardiologie, Marseille, France – (4) Inserm U784, ENS, Biologie Moléculaire du Développement, Paris, France

In developed countries, cardiac valve diseases are one of the major causes of mortality and morbidity. Aortic valve disease (AVD) including aortic insufficiency or aortic stenosis, mainly develop as a consequence of valvular degeneration. This defect was considered to be related to ageing however it is now viewed as a multifactorial complex. Despite the importance of the AVD, its etiology is poorly understood. To assess this question we've used mouse model. Thus, we have found that the transcription factor *Krox20* (also called *Egr2*) is expressed in the developing valves during gestation and maintained after birth. Mice lacking *Krox20* die at birth due to respiratory defects. Hence, we have chosen to work with a conditional allele of *Krox20* (*Krox20^{flox}*) allowing inactivation in endothelial-derived cells using the Tie2Cre transgenic mice. Cardiac function analysis of *Krox20* deficient mice was examined by magnetic resonance imaging. This analysis reveals that *Krox20* mutant mice develop an early aortic insufficiency associated with a bicuspid aortic valve in 30%. Those defects are usually associated with anomalies of the organization of the extracellular matrix and abnormal proliferation during valve development. Thus, *Krox20* deficient embryos exhibit an increase of mesenchymal cell proliferation and a reduction of the expression of some collagens including type VI collagen. Moreover, the deficiency for *Krox20* is associated with the loss of the trilaminar organization of the adult valves. Our study reveals an important role of *Krox20* in heart valves development, remodeling and maturation.

290

The *KCNQ1* rs2074238 polymorphism is a genetic modifier of cardiac risk in long QT syndrome

Sabine Duchatelet [Orateur] (1), Rachel Peat (1), Isabelle Denjoy (2), Hideki Itoh (3), Myriam Berthet (1), Lia Crotti (4), Seiko Ohno (5), Véronique Fressart (6), Matteo Pedrazzini (4), Didier Klug (7), David-Alexandre Tréguët (8), Peter J. Schwartz (4), Wataru Shimizu (9), Minoru Horie (3), Pascale Guicheney (1)

(1) Inserm UMRS 956, Université Pierre et Marie Curie, ICAN institute, Paris, France – (2) AP-HPCH Lariboisière, Cardiologie, Centre de Référence Maladies Cardiaques Héritaires, Paris, France – (3) Shiga University of Medical Science, Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga, Japon – (4) University of Pavia and Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italie – (5) Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto, France – (6) AP-HP, CHU Pitié-Salpêtrière, Biochimie Métabolique, Paris, France – (7) Hôpital cardiologique de Lille, Lille, France – (8) Inserm UMRS 937, Université Pierre et Marie Curie, ICAN institute, Paris, France – (9) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Medicine, Suita, Japon

Long QT syndrome (LQTS) is a rare genetic cardiac disease, with clinical variability, characterized by a prolongation of the QT interval on electrocardiogram and risk of syncope and sudden death. Stratifying the risk of cardiac events is important for the clinical management of the LQTS patients. Thus, we investigated the role of genetic variants as modifiers of cardiac event risk in LQTS patients carrying heterozygous *KCNQ1* or *KCNH2* mutations.

We genotyped 25 candidate polymorphisms based on either their association with QTc (QT corrected for heart rate) duration in the general population, or their role in adrenergic response, in a matched case-control study including 112 LQTS patient duos from France, Italy and Japan. Duos were composed of two relatives harboring the same mutation; one of whom experienced cardiac events whereas the other was asymptomatic and untreated.

As expected, we observed that the presence of cardiac events was associated with longer QTc (490.7±49.1 ms in symptomatic vs. 462.2±39.8 ms in asymptomatic patients, p=0.007). The *NOS1AP* rs12029454 A-allele showed suggestive evidence of association with longer QTc (484.0±49.6 ms for carriers vs. 471.2±44.3 ms for non-carriers, p=0.006), and this effect was homogeneous in all ethnic groups. Carriers of the *KCNQ1* rs2074238 T-allele tended to have shorter QTc (464.1±34.9 ms for carriers vs. 479.1±44.0 ms for non-carriers, p=0.04). This effect was restricted to the Caucasian population because the SNP (Single Nucleotide Polymorphism) was not polymorphic in our Japanese cohort. Interestingly, the rs2074238 T-allele was in addition significantly associated with a decreased risk of cardiac events (OR=0.38 [0.27-0.53], p=0.002).

Our results provide the first evidence that rs2074238 in *KCNQ1* could be a risk modifier for cardiac events in Caucasian LQTS patients. After confirmation in additional populations, this SNP may be clinically useful for risk stratification in LQTS patients.

291

Implication of oxidative stress in the localisation of aortic ascendant aneurysms

Sébastien Saliques [Orateur] (1), Olivier Bouchot (2), Tarik Hadi (1), Roger Brenot (2), Sébastien Amoureux (1), Bertrand Collin (1), Benjamin Lauzier (1), Stéphanie Delemasure (1), Catherine Vergely (1), Marianne Zeller (1), Luc Rochette (1)

(1) LPPCE, Dijon, France – (2) CHU Dijon, Chirurgie Cardiovasculaire, Dijon, France

Background: Oxidative stress and resulting inflammation may participate in the pathophysiological mechanisms of aneurysm formation and ultimately to aortic dissection. Aortic dissection more often occurs in the small curvature (SC) of ascending aortic aneurysms (AsAA), when compared to large curvature (LC). We investigated the differential expression of oxidative stress and inflammation in different parts of human aortic tissues, in particular in SC and LC of patients with asymptomatic AsAA.

Methods: Aortic biopsies were obtained from 24 patients with asymptomatic AsAA undergoing elective open replacement, and each sample was divided in four parts: SC, LC, anterior and posterior parts (A, P). Oxidative stress was assessed by dihydroethidium (DHE) quantification and amount of atherosclerosis plaque was determined by Oil Red O. NADPH oxidase subunit expressions were assessed by PCR on NOX1, NOX2, NOX4 and NOX5. Western blotting were performed to evaluate the expression of GP91phox, p47phox, P-NF- κ B, and IL-1 α .

Results: Oxidative stress, assessed by DHE, was around 20% higher in the SC than other parts of the aortic wall (p<0.001), and lipid deposit was around 50% higher in the SC. A and P parts had the same pattern expression than LC. NOX2 gene expression was also around 50% higher in SC than in LC whereas NOX5 was around 20% lower (p<0.001). Expression of NOX1 was similar for all the parts while NOX4 expression tended to be increased in SC. GP91phox, p47phox, phosphorylated NF- κ B expression, and IL-1 α expression were significantly higher in the SC than in the LC (p<0.001).

Conclusion: This study showed a regional heterogeneity of oxidative stress in the aortic walls of patients with asymptomatic AsAA. Oxidative stress was markedly higher in the SC than in the LC tissue, mainly linked to increased NOX2 gene expression. These results further support the

Annexe 4 : Publications

Bérard E, Bongard V, Arveiler D, Amouyel P, Wagner A, Dallongeville J, Haas B, Cottel D, Ruidavets JB, Ferrières J. Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in a French general population. *Eur J Epidemiol* 2011;26(5):359-68

Bérard E, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Ferrières J. Cancer mortality according to lipid-lowering drugs and lipoproteins in a general population. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1963-71.

Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in a French general population

Emilie Bérard · Vanina Bongard · Dominique Arveiler · Philippe Amouyel ·
Aline Wagner · Jean Dallongeville · Bernadette Haas · Dominique Cotel ·
Jean-Bernard Ruidavets · Jean Ferrières

Received: 8 July 2010 / Accepted: 15 December 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

Abstract While assessment of global cardiovascular risk is uniformly recommended for risk factor management, prediction of all-cause death has seldom been considered in available charts. We established an updated algorithm to predict absolute 10-year risk of all-cause mortality in apparently healthy subjects living in France, a country with high life expectancy. Analyses were based on the Third French MONICA Survey on cardiovascular risk factors (1995–1996) carried out in 3,208 participants from the general population aged 35–64. Vital status was obtained 10 years after inclusion and assessment of determinants of mortality was based on multivariable Cox modelling. One-hundred-fifty-six deaths were recorded. Independent determinants of mortality were living area (Northern

France), older age, male gender, no high-school completion, smoking, systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l, and diabetes. Score sheets were developed to easily estimate 10-year risk of death. For example, a non diabetic, heavy smoker, 46-year old man, living in South-Western France, who did not complete high-school, with LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l and systolic blood pressure < 160 mmHg, has a 17% probability of death in the ten coming years. The C-statistic of the prediction model was 0.76 [95% CI: 0.72–0.80] with a degree of overoptimism estimated at 0.0058 in a bootstrap sample. Calibration was satisfying: *P* value for Hosmer–Lemeshow χ^2 test was 0.483. This prediction algorithm is a simple tool for guiding practitioners towards a more or less aggressive management of risk factors in apparently healthy subjects.

E. Bérard · V. Bongard · J.-B. Ruidavets · J. Ferrières
Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, UMR 558 INSERM, Université de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

D. Arveiler · A. Wagner · B. Haas
Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France

P. Amouyel · J. Dallongeville · D. Cotel
Department of Epidemiology and Public Health, Institut Pasteur de Lille, INSERM U774, Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France

J. Ferrières
Department of Cardiology B, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

V. Bongard (✉)
Department of Epidemiology, Toulouse University School of Medicine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex, France
e-mail: bongard@cict.fr

Keywords All-cause mortality · Low-risk population · Risk estimation · Risk factors · Risk prediction algorithm

Abbreviations

CI	Confidence intervals
HDL-cholesterol	High density lipoprotein cholesterol
HRs	Hazard ratios
LDL-cholesterol	Low density lipoprotein cholesterol

Introduction

Prediction algorithms estimating a probability to develop a disease over a given period of time according to baseline characteristics have emerged in clinical practice [1, 2]. A limitation of such algorithms lies in the fact that

predictions are highly dependent on the average level of risk of the cohort used to build the formula, and thus may not be perfectly applicable to other populations [3, 4]. Nevertheless, the use of prediction algorithms is uniformly recommended as a decision-support for therapies aimed at preventing cardiovascular diseases [5–7]. In France, Health Agencies also recommend the use of cardiovascular risk prediction algorithms for the management of risk factors, but no consensus has clearly been reached on the formula to use, as none is perfectly adapted to the level of risk of the French population. Prediction algorithms adapted to low risk populations are particularly warranted. Besides, to our knowledge, none of the available charts allows the prediction of all-cause death, which is however the most ultimate endpoint for evaluating the impact of prevention.

Developing an updated algorithm for predicting all-cause mortality would be complementary to the assessment of cardiovascular risk with the available charts, and thus would lead to a more global screening of subjects at risk, in order to get a better prevention of mortality. The aim of this analysis was to assess determinants of all-cause mortality in a French general population aged 35–64, and to establish an updated algorithm for predicting the probability of 10-year all-cause mortality according to baseline risk factors.

Methods

Study population

We studied a sample of 3,403 subjects randomly selected from the general population to participate in the Third French MONICA Survey on the prevalence of cardiovascular risk factors [8–11]. The study was approved by an institutional ethics committee in agreement with the French law on human biomedical research and the Declaration of Helsinki. The population-based sample was randomly recruited using polling lists, between December 1994 and July 1997 among middle-aged men and women (35–64 years old), living in Northern France (Lille centre), North-Eastern France (Strasbourg centre) or South-Western France (Toulouse centre). The informed consent to participate in the study was obtained from each subject. The participation rate was 66% [11].

Since we aimed to build an algorithm for prediction of risk of mortality in primary prevention of cardiovascular disease and in apparently healthy people, subjects with the following medical histories were excluded from the analyses: clinical or subclinical ischemic heart disease (International Classification of Disease, 9th revision, codes 410.0–414.9), clinical or subclinical atherosclerotic cerebrovascular disease (433.0–438.9, except codes 437.3–437.7), documented atherosclerosis in other arteries such as aorta, renal or lower limb arteries (440.0–440.9),

chronic renal failure (585.0–585.9), chronic respiratory insufficiency (496.0–496.9), chronic heart failure (428.0–428.9), chronic liver disease or cirrhosis (571.0–571.9) and cancer, excluding benign neoplasms and in situ carcinoma (140.0–209.9 and 235.0–239.9). Overall, 179 participants were excluded for the above reason. Besides 16 other could not be kept in analyses because of missing data on potential determinants of mortality (7 regarding smoking habits and 9 regarding blood pressure measurement).

Questionnaires and measurement of clinical parameters

Extensive questionnaires were administered by a trained and certified medical staff. Data on socio-economic level, previous medical history, drug intake, cardiovascular risk factors and life style habits were recorded. Educational level was assessed by a report of level of graduation or school drop-out. Alcohol consumption was quantified with a 7-day recall method referring to a typical week. Height, weight and arterial blood pressure (mean of two measurements performed with a standard sphygmomanometer in a sitting position after a 5-min rest, at least) were measured according to standardised protocols by the medical staff.

Laboratory methods

Blood samples were taken after at least 10 h of overnight fasting. Serum total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic assays (Boehringer, Mannheim, Germany). High density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol) measurement was done after sodium phosphotungstate-magnesium chloride precipitation of apo B-containing lipoproteins. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) was determined by the Friedewald [12] formula when triglycerides were below 4.6 mmol/l (400 mg/dl). Glucose levels were measured using a conventional enzymatic method based on hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase. Diabetes was assessed for people with fasting blood glucose ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) or under hypoglycaemic drug treatment.

Endpoint determination

Vital status (cause and date of death when applicable) was obtained on December 31st, 2006 for each participant through the French national database recording all deaths occurring in French people [13]. Causes of death were coded according to the International Classification of Diseases, 9th revision (for death occurring before 2000) or 10th revision (for death occurring thereafter). Our primary endpoint was all-cause mortality. Secondarily we studied cardiovascular deaths including deaths from ischemic heart

diseases, atherosclerotic cerebrovascular diseases, or atherosclerosis and instantaneous deaths. Authorizations to use data were obtained as requested by the French law.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed on STATA statistical software, release 9.2 (STATA Corporation, College station, TX, USA). In univariate analysis, qualitative variables were compared with χ^2 -test (or Fisher's exact test when necessary). Student's t-test was used to compare the distribution of quantitative data according to qualitative variables (or Mann–Whitney's test when the distribution of the continuous variable was skewed or when homoscedasticity was rejected).

Survival analysis

A Kaplan–Meier survival analysis was performed for various potential explanatory variables and differences in

survival functions were tested between exposed and unexposed subjects using the Log-Rank test. When the log-linearity hypothesis was not fully respected, continuous variables were transformed into qualitative data. Hazard ratios (HRs) for mortality and 95% confidence intervals (CI) were assessed using a Cox proportional hazard regression model. All variables listed in Table 1 have been tested in univariate analysis. Only those with P value < 0.20 were introduced in the multivariate Cox model (Table 3 footnote). A backward procedure was applied to assess variables that were significantly and independently associated with mortality (P value < 0.05). The proportional-hazard assumption was tested for each covariate by the “log–log” method plotting $(-\ln\{-\ln(\text{survival})\})$ for each category of a nominal covariate, versus $\ln(\text{analysis time})$. None of the assumptions could be rejected.

A similar Cox analysis was conducted to assess independent determinants of cardiovascular mortality. Participants who died from a non-cardiovascular cause during follow-up were then censored.

Table 1 Main characteristics of the sample, by centre

	Lille centre N = 1,056	Strasbourg centre N = 1,010	Toulouse centre N = 1,142
Age (years), mean (\pm SD)	50.2 (\pm 8.0)	50.1 (\pm 8.2)	50.0 (\pm 8.5)
Men, N (%)	513 (49%)	495 (49%)	587 (51%)
High school completed, N (%)	331 (31%)	324 (32%)	430 (38%)
Non-smoking, N (%)	810 (77%)	820 (81%)	897 (79%)
Smoking < 15 pack-years, N (%)	55 (5%)	48 (5%)	80 (7%)
Smoking ≥ 15 pack-years, N (%)	191 (18%)	142 (14%)	165 (14%)
No alcohol consumption, N (%)	200 (19%)	246 (24%)	389 (34%)
Drinking ≤ 30 g/day for men and ≤ 20 g/day for women, N (%)	464 (44%)	506 (50%)	466 (41%)
Drinking > 30 g/day for men and > 20 g/day for women, N (%)	392 (37%)	258 (26%)	287 (25%)
No regular physical activity, N (%)	390 (37%)	182 (18%)	133 (12%)
Light physical activity almost every week, N (%)	537 (51%)	562 (56%)	469 (41%)
Intense physical activity during at least 20 min 1 to 2 times a week, N (%)	96 (9%)	193 (19%)	273 (24%)
Intense physical activity during at least 20 min ≥ 3 times a week, N (%)	31 (3%)	72 (7%)	265 (23%)
Body Mass Index (kg/m^2), mean (\pm SD)	26.5 (\pm 5.0)	26.8 (\pm 4.6)	25.5 (\pm 4.2)
Diabetes, N (%)	165 (16%)	125 (12%)	92 (8%)
Anti-hypertensive drug treatment, N (%)	160 (15%)	143 (14%)	146 (13%)
Systolic blood pressure (mmHg), mean (\pm SD)	133 (\pm 19)	132 (\pm 20)	131 (\pm 18)
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (\pm SD)	83 (\pm 12)	85 (\pm 13)	80 (\pm 10)
Lipid-lowering drug treatment, N (%)	108 (10%)	95 (9%)	120 (10%)
Total cholesterol (mmol/l), mean (\pm SD)	5.99 (\pm 1.04)	5.89 (\pm 1.06)	5.78 (\pm 1.02)
LDL-cholesterol (mmol/l), mean (\pm SD)	3.95 (\pm 0.98)	3.79 (\pm 1.02)	3.79 (\pm 0.96)
HDL-cholesterol (mmol/l), mean (\pm SD)	1.48 (\pm 0.42)	1.50 (\pm 0.47)	1.47 (\pm 0.44)
Triglycerides (mmol/l), mean (\pm SD)	1.26 (\pm 0.94)	1.45 (\pm 1.79)	1.18 (\pm 0.75)

Lille is located in Northern, Strasbourg in North-Eastern and Toulouse in South-Western France

SD Standard deviation

Development of a scoring scheme

The Cox model was used to provide a formula predicting probability of all-cause death according to baseline characteristics and risk factors. To convert results from the Cox model into absolute risk estimates, we calculated survival within our population by using Kaplan–Meier statistics, as previously described by Wilson et al. [1]. To provide a tool easy to use in clinical practice, score sheets for prediction of absolute risk of 10-year all-cause mortality were developed, based on β -coefficients of the final Cox proportional hazard model.

Model performance

The C-statistic was calculated to evaluate the discriminatory ability of the prediction model. We performed an internal validation of the model using a bootstrapping method. We produced 500 random bootstrap samplings with replacement. Each sample comprised 3,208 subjects (same size as the original data set). The model was applied to each bootstrap sample and the C-statistic was estimated each time. The mean difference between the C-statistic estimated from using the original data set and the C-statistic estimated from using each bootstrap sample was calculated. This mean difference can be considered as a measure of the degree of overoptimism introduced in the validation of our model. Finally, the C-statistic could be corrected by subtracting the degree of overoptimism from the original C-statistic [14].

To assess the calibration of our prediction model, the Hosmer–Lemeshow χ^2 statistic was calculated for 8 degrees of freedom [15]. Besides, we plotted the observed 10-year incidence of mortality (Kaplan–Meier estimation) and the mean predicted risk in each deciles of predicted risk.

Results

Description of the population sample

Table 1 describes the population sample by centre. There were 3,208 apparently healthy participants (1,056 in Lille, 1,010 in Strasbourg and 1,142 in Toulouse centres) with age ranging from 35 to 64 at inclusion. A total of 156 deaths were recorded during the follow-up period (32 (21%) cardiovascular deaths, 75 (48%) cancer deaths, and 49 (31%) deaths from other causes). Table 2 shows the main characteristics of deceased and non-deceased participants. Centre, older age, male gender, low educational level, smoking, alcohol consumption, diabetes, hypertension, high triglycerides and LDL-cholesterol and low HDL-cholesterol were significantly associated with death.

Survival analysis

The median follow up time was 10.8 years. Table 3 shows variables independently and significantly associated with 10-year all-cause mortality after multivariate analysis, according to the Cox proportional hazard regression model: living area, age, gender, educational level, smoking, diabetes, systolic blood pressure and LDL-cholesterol. All first-order interactions between mortality and these independent variables were considered (in particular interactions with gender). None exceeded the significance threshold of 0.05. Among the 156 deaths that occurred during the 10-year follow-up, 32 (21%) were due to a cardiovascular cause (ischemic heart disease, atherosclerotic cerebrovascular disease, atherosclerosis or instantaneous death). Significant determinants of cardiovascular mortality were very similar to determinants of all-cause mortality: age older than 54, male gender, smoking ≥ 15 pack-years, diabetes, and systolic blood pressure ≥ 160 mmHg. High LDL-cholesterol tended to be associated with cardiovascular mortality but did not reach the significance level.

Model performance

The C-statistic of the prediction model was 0.7585 [95% CI: 0.7182–0.7989]. The overoptimism correction based on the bootstrap simulation was estimated at 0.0058, leading to a corrected C-statistic equal to 0.7527. The calibration Hosmer–Lemeshow χ^2 statistic was 7.50 with 8 degrees of freedom (P value for lack of fit = 0.483). Figure 1 compares the observed 10-year incidence of all-cause mortality and the mean predicted risk by deciles of predicted risk.

Scoring scheme

Using 10-year Kaplan–Meier statistic ($S(t_{10})_{KM} = 0.96$) and β -coefficients of the final Cox proportional hazard model for all-cause mortality (Table 3), as previously described by Wilson et al. [1], we estimated absolute 10-year risk of all-cause mortality according to baseline characteristics and risk factors (Appendix).

To provide a tool easy to use in clinical practice, score sheets for prediction of absolute risk of all-cause mortality were developed from β -coefficients of the final Cox proportional hazard model (Table 4).

For example, the score is 18 points (Table 4) for a man living in South-Western France, aged 46, who did not complete high school, has smoked more than 15 pack-years, is non diabetic and present with LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l (200 mg/dl) and systolic blood pressure < 160 mmHg. This corresponds to a 17% risk of death in the ten coming years, according to the scoring

Table 2 Main characteristics of deceased and non deceased participants

	Non deceased N = 3,052	Deceased N = 156	P value
Living area, N (%)			0.003
Lille (Northern France)	985 (32%)	71 (46%)	
Strasbourg (North-Eastern France)	972 (32%)	38 (24%)	
Toulouse (South-Western France)	1,095 (36%)	47 (30%)	
Age, N (%)			<0.001
35–44 years	1,112 (36%)	29 (19%)	
45–54 years	1,070 (35%)	44 (28%)	
55–64 years	870 (29%)	83 (53%)	
Men, N (%)	1,485 (49%)	110 (70%)	<0.001
High school completed, N (%)	1,053 (34%)	32 (20%)	<0.001
Smoking habits, N (%)			<0.001
Non-smoking	2,435 (80%)	92 (59%)	
Smoking < 15 pack-years	170 (5%)	13 (8%)	
Smoking ≥ 15 pack-years	447 (15%)	51 (33%)	
Alcohol consumption, N (%)			<0.001
No alcohol consumption	805 (26%)	30 (19%)	
Drinking ≤ 30 g/day for men and ≤ 20 g/day for women	1,377 (45%)	59 (38%)	
Drinking > 30 g/day for men and > 20 g/day for women	870 (29%)	67 (43%)	
Physical activity, N (%)			0.125
No regular physical activity	664 (22%)	41 (26%)	
Light physical activity almost every week	1,493 (49%)	75 (48%)	
Intense physical activity during at least 20 min 1 to 2 times a week	544 (18%)	18 (11%)	
Intense physical activity during at least 20 min 3 times a week or more	346 (11%)	22 (14%)	
Body Mass Index (kg/m ²), mean (±SD)	26.2 (±4.6)	26.6 (±5.1)	0.212
Diabetes, N (%)	346 (11%)	36 (23%)	<0.001
Antihypertensive drug treatment, N (%)	417 (14%)	32 (21%)	0.016
Systolic blood pressure (mmHg), mean (±SD)	132 (±19)	140 (±21)	<0.001
Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, N (%)	243 (8%)	28 (18%)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (±SD)	82 (±12)	85 (±12)	0.033
Lipid-lowering drug treatment, N (%)	307 (10.1%)	16 (10.3%)	0.936
Total cholesterol (mmol/l), mean (±SD)	5.88 (±1.03)	5.86 (±1.26)	0.489
Total cholesterol ≥ 6.45 mmol/l (250 mg/dl), N (%)	824 (27%)	43 (29%)	0.728
LDL-cholesterol (mmol/l), mean (±SD)	3.84 (±0.98)	3.82 (±1.20)	0.461
LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l (200 mg/dl), N (%)	240 (8%)	20 (13%)	0.008
HDL-cholesterol (mmol/l), mean (±SD)	1.49 (±0.44)	1.40 (±0.47)	0.011
HDL-cholesterol < 1 mmol/l (40 mg/dl), N (%)	346 (12%)	31 (21%)	0.001
Triglycerides (mmol/l), mean (±SD)	1.28 (±1.23)	1.59 (±1.48)	<0.001
Triglycerides ≥ 1.70 mmol/l (150 mg/dl), N (%)	506 (17%)	34 (23%)	0.063

SD Standard deviation

scheme (Table 4), the exact probability given by the formula being 16% (Appendix). This 10-year all-cause mortality risk is 3 times higher than the average 10-year all-cause mortality risk estimate of same age men (5.3%) (Table 4) and almost 5 times higher than the risk estimate of a same age man without modifiable risk factors (3.6%) (i.e. a man living in South-Western France, who did not complete high school, has never smoked, is non diabetic

and present with LDL-cholesterol < 5.2 mmol/l (200 mg/dl) and blood pressure < 160 mmHg).

Discussion

Over the past three decades, life expectancy has greatly increased in most European countries consequently to a

Table 3 Independent predictors of all-cause mortality

	β -Coefficient (Cox model)	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P</i> value
Toulouse centre (South-Western France)	1.00			
Strasbourg centre (North-Eastern France)	0.04	1.04	[0.67–1.61]	0.857
Lille centre (Northern France)	0.55	1.76	[1.21–2.58]	0.003
35–44 years old	1.00			
45–54 years old	0.50	1.64	[1.02–2.64]	0.040
55–64 years old	1.35	3.89	[2.49–6.09]	<0.001
Women	1.00			
Men	0.74	2.11	[1.48–3.01]	<0.001
Educational level \geq high school completion	1.00			
Educational level < high school completion	0.45	1.57	[1.05–2.33]	0.026
Non-smoking	1.00			
Smoking < 15 pack-years	0.96	2.61	[1.45–4.70]	0.001
Smoking \geq 15 pack-years	1.04	2.90	[2.01–4.17]	<0.001
No diabetes	1.00			
Diabetes	0.50	1.62	[1.10–2.37]	0.014
Systolic blood pressure < 160 mmHg	1.00			
Systolic blood pressure \geq 160 mmHg	0.42	1.57	[1.03–2.39]	0.036
LDL-cholesterol < 5.2 mmol/l (200 mg/dl)	1.00			
LDL-cholesterol \geq 5.2 mmol/l (200 mg/dl)	0.49	1.62	[1.01–2.61]	0.047
Missing data on LDL-cholesterol level ($n = 126^a$)	0.40	1.50	[0.80–2.80]	0.207
Baseline survival Kaplan–Meier function at 10 years: $S(t)$	0.96			

Variables initially introduced in the multivariate Cox analysis are living area, age, gender, educational level, smoking habits, alcohol consumption, physical activity, diabetes, antihypertensive drug treatment, systolic and diastolic blood pressure, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides

^a 126 subjects had missing data regarding LDL-cholesterol level (69 subjects for whom lipid measurement was lacking and 57 for whom LDL-cholesterol could not be estimated with the Friedewald equation as triglycerides were higher than 4.6 mmol/l)

dramatic decrease in cardiovascular mortality [16]. Because of such changes, predictions made with available risk charts may not be still accurate as they are based on rather old cohorts. Updated risk algorithms, adapted to current European populations, are therefore warranted. The present study assesses independent determinants of all-cause mortality in a recent cohort (carried out in the mid-nineties) of apparently healthy people. The prediction algorithm we developed is a simple tool for daily clinical practice, requiring solely a clinical examination and a blood test to estimate 10-year absolute risk of mortality for a given subject. The C-statistic of the prediction model reaches 0.76 [95% CI: 0.72–0.80], which is very close to the C-statistic of the Framingham prediction algorithms (ranging from 0.68 to 0.77 according to the model chosen [1]) or the SCORE charts (0.71 for the chart using total cholesterol and the low-risk cohort [2]). Thus, our prediction algorithm appears to have a good internal validation but needs to be externally validated before being used in clinical practice, even in a French population. Indeed, the algorithm is based on three French areas only (Northern,

North-Eastern and South-Western France), which may not be totally representative of the whole French country. Besides, France is obviously not representative of all European countries, especially regarding cardiovascular mortality, which is well-known to be lower in France than in Northern Europe as described in the so-called French paradox [17]. The latest available statistics from the World Health Organization [18] show that France has one of the highest life expectancy in Europe (81 years at birth, in 2006), similar to other Mediterranean (Spain and Italy) or non-Mediterranean (Switzerland) countries. These areas sharing with France a high life expectancy, close to the one observed in Northern (78 years at birth, in 2005 in Lille area), North-Eastern (80 in Strasbourg area) or South-Western France (82 in Toulouse area), would be particularly appropriate for testing our prediction model.

Obviously, our analysis of the determinants of all-cause mortality is dependent on the data collected during the Third French MONICA population survey. Since this study was originally intended and designed to analyse cardiovascular risk factors, some potential determinants of

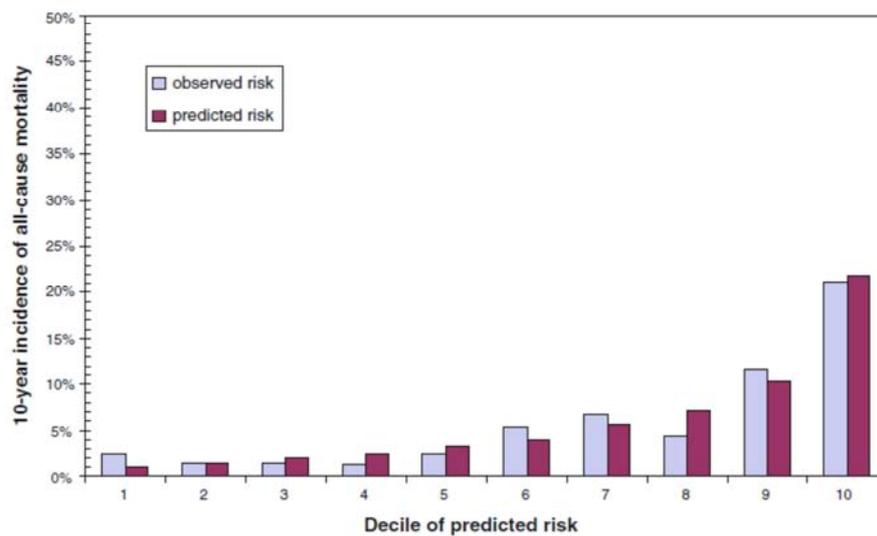


Fig. 1 Observed 10-year incidence of all-cause mortality and mean predicted risk by deciles of predicted risk

all-cause mortality (family history of breast cancer, carcinogenic exposures, viral hepatitis contaminations...) could not be studied as they were not recorded. The performance of the risk prediction equation would have been enhanced by considering a wider set of non-cardiovascular parameters. However, main causes of death in France and Europe for people aged 35–64 are cancers (lung and upper aero-digestive tract cancers) and cardiovascular diseases [19]. Beyond age, the main risk factors for these cancers are smoking and alcohol consumption which were extensively recorded in our study, alongside with cardiovascular risk factors. Accordingly with the hypothesis that cardiovascular risk factors are also major risk factors for all-cause mortality, a previous European cohort [20] originally intended and designed to analyse risk factors for cardiovascular but also other chronic diseases pointed out that age, smoking, diabetes and high blood pressure are also independent determinants of all-cause mortality in middle-aged subjects.

Beyond cardiovascular risk factors, we found low educational level and living area to be independent determinants of mortality. These two variables are generally considered to be global markers of health condition and are strongly associated with life expectancy [21–23]. Social inequalities, including lower educational levels, have been consistently pointed out as major determinants of health and mortality [21, 22]. Suggested explanations include the unequal distribution of health risk behaviours (smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle...), hard occupational exposures, poor health insurance coverage, psychosocial pressures and stress-related factors promoted for instance by financial difficulties and insecure jobs [22].

With higher mortality rates in Northern as compared to South-Western France, we pointed out another illustration of the North–South gradient in cardiovascular but also all-cause mortality, which has often been related to the French paradox. The concept suggests the interference of living patterns to explain differences in mortality rates [17]. Accordingly, the gradient we observed may be due to differences in life habits such as dietary patterns or wine drinking behaviours, presumably impacting on the distribution of diseases and causes of death [17, 23, 24]. However, it can also be related to social inequalities, with a lower average socio-economic level in Northern as compared to Southern France [23], and with a lower density of general practitioners, specialists, hospitals and health institutions, and consequently a less easy access to health prevention and care.

To ensure the accuracy of the cumulative incidence of death recorded in our sample, we calculated the expected cumulative incidence that should be observed in our study population if death rates by year, gender and age categories were those found in Northern, North-Eastern and South-Western France between 1995 and 2006. We found an expected cumulative death rate of 7.2% whereas the observed cumulative incidence of death in the study was 5.8% [95% CI: 5.0–6.6] (in the whole sample, i.e. before excluding subjects in secondary prevention or those with severe chronic disease). This difference may be related to the possible selection of a study sample in a relatively better health shape than the general population, as already described for participants in research projects [25]. As a consequence, our risk algorithm may slightly underestimate probabilities of death and this should be taken into

Table 4 Algorithm for 10-year all-cause mortality prediction

	Score
<i>(a) Sum points according to baseline characteristics and risk factors</i>	
Toulouse (South-Western France)	0
Strasbourg (North-Eastern France)	0
Lille (Northern France)	3
35-44 years old	0
45-54 years old	3
55-64 years old	7
Women	0
Men	4
Educational level \geq high school completion	0
Educational level $<$ high school completion	2
Non-smoking	0
Smoking $<$ 15 pack-years	5
Smoking \geq 15 pack-years	6
No diabetes	0
Diabetes	3
Systolic blood pressure $<$ 160 mmHg	0
Systolic blood pressure \geq 160 mmHg	2
LDL-cholesterol $<$ 5.2 mmol/l (200 mg/dl)	0
LDL-cholesterol \geq 5.2 mmol/l (200 mg/dl)	3
Score	Average 10-year all-cause mortality risk (%)*

(b) Find the corresponding estimate for 10-year absolute risk of mortality

0	0.7
2	1.0
3	1.1
4	1.6
5	1.8
6	2.0
7	2.6
8	3.0
9	3.6
10	4.3
11	5.1
12	6.1
13	7.3
14	8.8
15	10
16	13
17	15
18	17
19	21
20	24
21	29
22	33
23	39
24	45
25	50

Table 4 continued

	Score
>25	> 50
Sex	Age (years) Average** 10-year risk all-cause mortality (%)
<i>(c) Compare to the average 10-year absolute risk of a same age and gender subject</i>	
Men	35-44 3.3
	45-54 5.3
	55-64 12.0
Women	35-44 1.6
	45-54 2.6
	55-64 5.9

* The average 10-year all-cause mortality risk represents the average absolute risk of death for all categories of risk corresponding to a given score

** The average risk estimates are calculated for a person with average values for baseline characteristics and risk factors

account when defining risk categories to settle measurements of prevention. Indeed, the aim of prediction algorithms is to discriminate between subjects at low and high risk, to propose appropriate risk management. Our equation indicates that a man older than 55, with a cluster of risk factors, may have a 10-year risk of death greater than 50%. There is no doubt that this man requires to be referred for an aggressive management of risk factors, but for less extreme situations, the question is where do we have to settle the threshold to define high risk subjects. Given that high cardiovascular risk has been assessed as a 10-year probability of fatal cardiovascular event $\geq 5\%$ according to the SCORE chart [7], and given that cardiovascular mortality represents about 1/4 of all-cause mortality in middle-aged European people, we propose to consider that subjects with a 10-year risk of all-cause mortality $\geq 15\%$, according to our algorithm, are at high risk (i.e. slightly below 20%, to take into account that our equation may underestimate probabilities of death).

In conclusion, various algorithms have been developed to estimate a probability of disease occurrence for a given individual. Such tools are of major importance to screen those people who will benefit from prevention among apparently healthy subjects, and consequently to guide practitioners towards a more or less aggressive management of risk factors. Therefore risk algorithms are key for developing cost-effective disease prevention. Because of a constant improvement of medical research, risk charts need to be updated to provide information in accordance with current medical care. Although we mainly focused on cardiovascular determinants, the tool we developed is complementary to cardiovascular algorithms previously published. Indeed, assessing all-cause mortality enables a

more global approach of health prevention and a better identification of priorities for health policies.

Acknowledgments We would like to thank the “Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale” (INSERM), the “Direction Générale de la Santé (DGS)”, the “Institut Pasteur de Lille”, the “University Hospital of Lille”, the “Fonds d’intervention en Santé Publique”, the “Mutuelle Générale de l’Education Nationale”, “ONIVINS”, the “Fondation de France”, the “CPAM of Selestat”; the “Fédération Française de Cardiologie” the “Conseil Régional du Nord-Pas de Calais”, Parke-Davis and Bayer pharmaceuticals, and CERIN for their financial supports enabling this work. We did appreciate the collaboration with the INSEE and the health centres in the 3 regions. We would like to thank all investigators of the MONICA Project for their contribution to the compilation and validation of the data.

Conflict of interest None declared.

Appendix

The following steps lead to the estimation of the 10-year absolute risk of all-cause mortality for a given subject:

Step 1 Equation $A = 0.55$ (for people living in Northern France) $+ 0.04$ (for people living in North-Eastern France) $+ 0.00$ (for people living in South-Western France) $+ 0.00$ (for age ranging between 35 and 44) $+ 0.50$ (for age ranging between 45 and 54) $+ 1.35$ (for age ranging between 55 and 64) $+ 0.00$ (for women) $+ 0.74$ (for men) $+ 0.00$ (if high school has been completed) $+ 0.45$ (if high school has not been completed) $+ 0.00$ (for non smokers) $+ 0.96$ (for smokers < 15 pack-years) $+ 1.04$ (for smokers ≥ 15 pack-years) $+ 0.00$ (if LDL-cholesterol < 5.2 mmol/l (200 mg/dl)) $+ 0.49$ (if LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l (200 mg/dl)) $+ 0.00$ (for non diabetic subjects) $+ 0.50$ (for diabetic subjects) $+ 0.00$ (if systolic blood pressure < 160 mmHg) $+ 0.42$ (if systolic blood pressure ≥ 160 mmHg).

Step 2 Equation A is calculated for the average level of each explanatory variable:

$$B = 0.55 \times 0.33 + 0.04 \times 0.31 + 0.50 \times 0.35 + 1.35 \times 0.30 + 0.74 \times 0.50 + 0.45 \times 0.66 + 0.96 \times 0.06 + 1.04 \times 0.15 + 0.49 \times 0.08 + 0.50 \times 0.12 + 0.42 \times 0.08 = 1.7873$$

Step 3 $C = A - B$ (where $B = 1.7873$) and $D = e^C$

Step 4 The 10-year survival Kaplan–Meier value $S(t)$ is exponentiated by D and subtracted from 1 to calculate the 10-year risk of all-cause mortality for a given subject, according to his baseline characteristics and risk factors.

$$P = 1 - [S(t)]^D \text{ (where } S(t) = 0.96)$$

Example The 10-year absolute risk of all-cause mortality is 16% for a man living in South-Western France, aged 46,

who did not complete high school, has smoked more than 15 pack-years, is non diabetic, and has LDL-cholesterol ≥ 5.2 mmol/l and blood pressure < 160 mmHg.

$$\text{Step 1 } A = 0.50 \times 1 + 0.74 \times 1 + 0.45 \times 1 + 1.04 \times 1 + 0.49 \times 1 = 3.22$$

$$\text{Step 2 } B = 1.7873$$

$$\text{Step 3 } C = 3.22 - 1.7873 = 1.4327 \text{ and } D = e^{1.4327} = 4.1899 \text{ and}$$

$$\text{Step 4 } P = 1 - 0.96^{4.1899} = 0.1572$$

References

1. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–47.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
3. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, et al. PRIME Study Group. 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.
4. Vergnaud AC, Bertrais S, Galan P, et al. Ten-year risk prediction in French men using the Framingham coronary score: results from the national SU.VI.MAX Cohort. *Prev Med*. 2008;47:61–5.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.
7. European Society of Cardiology. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
8. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. 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. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547–57.
9. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:675–87.
10. Ferrières J, Cambou JP, Ruidavets JB, et al. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol*. 1995;75:1202–5.
11. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985–1997. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:25–32.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma

- without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1978;18:499–502.
13. INSERM—IFR69. Mise en oeuvre du décret n° 98–37 autorisant l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé. <http://www.ifr69.vjf.inserm.fr/svcd.html>. 2 June 2010.
 14. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15:361–87.
 15. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989.
 16. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J.* 2006;27:107–13.
 17. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004;90:107–11.
 18. World Health Organization (WHO). http://www.who.int/whosis/database/core/core_select.cfm. 2 June 2010.
 19. Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, et al. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980–2004. *Bull Epidemiol Hebdo.* 2007;35–36:308–14.
 20. Hoes AW, Grobbee DE, Valkenburg HA, et al. Cardiovascular risk and all-cause mortality; a 12 year follow-up study in The Netherlands. *Eur J Epidemiol.* 1993;9:285–92.
 21. Saurel-Cubizolles MJ, Chastang JF, Menvielle G, et al. EDISC group. Social inequalities in mortality by cause among men and women in France. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63:197–202.
 22. Van Oort F, van Lenthe F, Mackenbach JP. Material, psychosocial, and behavioural factors in the explanation of educational inequalities in mortality in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59:214–20.
 23. Cotel D, Dallongeville J, Wagner A, et al. The North-East-South gradient of coronary heart disease mortality and case fatality rates in France is consistent with a similar gradient in risk factor clusters. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:317–22.
 24. Perrin AE, Dallongeville J, Ducimetière P, et al. Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of French men. *Br J Nutr.* 2005;93:109–14.
 25. Kho ME, Duffett M, Willison DJ, et al. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *BMJ.* 2009;338:b866.

Original article

Cancer mortality according to lipid-lowering drugs and lipoproteins in a general population

E. Bérard
V. Bongard

Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, UMR-1027 INSERM Université de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

J. Dallongeville

Department of Epidemiology and Public Health, U-744 INSERM, Institut Pasteur de Lille, Université Lille Nord de France, Lille, France

D. Arveiler

Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France

J.B. Ruidavets

Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, UMR-1027 INSERM Université de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

J. Ferrières,

Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, UMR-1027 INSERM Université de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France
Department of Cardiology B, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Address for correspondence:

Professor Jean Ferrières, Department of Cardiology, Toulouse University School of Medicine, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 09, France.
Tel.: +33 561 521 870; Fax: +33 562 264 240;
jean.ferrieres@cict.fr

Key words:

Cancer mortality – HDL cholesterol – Lipid-lowering drugs – Non-HDL cholesterol – Plasma lipoproteins – Risk factors

Accepted: 16 August 2011; published online: 7 September 2011
Citation: *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1963–71

Abstract**Objective:**

The beneficial effect of lipid-lowering drugs (LLD) on cardiovascular risk is established, but long term safety data remain scarce. Our aim was to assess 10-year risk of cancer mortality according to blood lipoprotein levels and LLD exposure, in a general population.

Methods:

Our analysis was based on the Third French MONICA survey on cardiovascular risk factors (1994–1997). Participants were randomly recruited from the general population of three French areas and were aged 35–64 years. Subjects with a history of cancer at baseline were excluded from the analysis. Vital status and cause of mortality were obtained 10 years after inclusion.

Results:

There were 3262 participants and 177 deaths were recorded over the 10-year period (78 due to a cancer). The sample comprised 64% of normolipidaemic, 25% of untreated dyslipidaemic and 11% of dyslipidaemic subjects treated with LLD (4% statins, 6% fibrates and 1% other hypolipidaemic drugs). After adjustment for centre, age, gender, smoking, gamma-glutamyl transpeptidase and mean corpuscular volume, the hazard ratios (HR) for cancer mortality in subjects with non-HDL cholesterol <3.5 mmol/L (135 mg/dL) and in those with HDL cholesterol <0.90 mmol/L (35 mg/dL) were 2.74 (95% confidence interval: 1.66–4.52, $p < 0.001$) and 2.83 (1.62–4.96, $p < 0.001$), respectively. The adjusted HR for cancer mortality was 0.31 (0.11–0.86, $p = 0.025$) in people on LLD compared to untreated subjects.

Conclusions:

In the present study, we confirm the significant association between low cholesterol and cancer mortality without finding any harmful signal regarding cancer risk associated with the use of LLD. The main limitations are remaining baseline differences between treated and untreated subjects (due to the observational design but minimized by the use of extensive adjustments and propensity score methods), and the lack of re-assessment of LLD exposure and cholesterol levels during follow-up, possibly leading to a misclassification bias.

Introduction

While cardio-protective effects of lipid-lowering drugs (LLD) have been extensively studied through an abundant literature, far less data are available on the impact of LLD on non-cardiovascular outcomes^{1–4}. Such information is however needed to fully appreciate the balance between benefits and risks in the use of LLD. Among non-cardiovascular conditions, cancer is the leading cause of death in many countries⁵. In the context of a large prescription of LLD in cardiovascular patients but also in primary prevention subjects, LLD need to be evaluated as regard to their impact on cancer risk. Moreover, the relationships between lipoprotein levels and cancer mortality still needs to be clarified, in particular

the potential differences between subfractions of cholesterol and the impact of LLD on cancer mortality⁶⁻⁸.

Observational epidemiological studies are valuable to provide safety information on drug treatments because long-term follow-ups of non-selected populations are possible. We have recently published data from the prospective PRIME cohort study showing lower rates of all-cause mortality in middle-aged men treated with fibrates or statins as compared to untreated dyslipidaemic male subjects⁹. The present study aims at assessing 10-year risk of cancer mortality in men and women from the general population, according to LLD exposure but also baseline serum lipoprotein levels.

Patients and methods

Study population and design

A sample of 3403 subjects was recruited to participate in the Third French MONICA Survey on the prevalence of cardiovascular risk factors^{10,11}. The study was approved by an institutional ethics committee in agreement with the French law on human biomedical research and the Declaration of Helsinki. Middle-aged men and women (35–64 years old), living in Northern (Lille area), North-Eastern (Strasbourg area) or South-Western France (Toulouse area) were recruited between December 1994 and July 1997. Polling lists available in each town hall of the survey areas were used to obtain the stratified random sample. The stratification was applied on centre, town size (rural versus urban), age and gender, in order to obtain 200 subjects in each 10-year age group (35–44; 45–54 and 55–64 years), gender and centre. No incentive to participate (in particular no financial incentive) was given. The informed consent to participate in the study was obtained for each subject. The participation rate was 66%¹¹. Fifty subjects with a personal history of cancer at baseline were excluded from the analysis, leading to a sample of 3353 persons. Subjects with benign neoplasm or carcinoma in situ ($N=48$) were not excluded.

Vital status on December 31st, 2006 was obtained for each participant through the national database recording each year all deaths occurring in French people (RNIPP)¹². All dates and causes of death were obtained for participants who died during the follow-up. For each participant, the length of follow-up corresponds to the period between the inclusion date (December 1994 – July 1997) and December 31st 2006, or the date of death. Only 4% of the sample was recruited in 1997 and had a follow-up period that could not exceed 9.5 years. Principal and associated causes of death were provided by the French National Institute of Health Research (CépiDc-INSERM) which systematically collects and codes (using the International Classification of Diseases

coding system) data recorded on death certificates. Authorizations to use these data were obtained, as required by the French law. Death from a cancer cause during the follow-up was assessed by a committee of four medical doctors each time cancer was reported as the principal cause of death, or when it was mentioned as an associated cause, if the principal cause was a plausible complication of cancer.

Questionnaires and measurement of clinical parameters

At baseline, extensive questionnaires were filled in by a trained and certified medical staff, during a face to face interview with the participant. All information on exposures was collected at baseline only. Data concerning socio-economic level, personal and familial medical history (including family history of premature myocardial infarction, i.e. before 55 years old for the father or 65 for the mother), cardiovascular risk factors, life style habits and drug intake were recorded. Participants were asked to bring their latest drug prescription at the inclusion visit. All drugs taken during the two weeks preceding the visit were recorded (INN: International Nonproprietary Name and dosage). LLD use was assessed as the current consumption of a drug prescribed by a physician for treatment of cholesterol disturbances. Only bile acid sequestrants, statins and fibrates were considered as LLD. Education level was assessed by a report of graduation or level of school drop out. People who currently smoked or who had stopped for less than 3 years were considered as smokers. Alcohol consumption was quantified in grams of alcohol per day with a 7-day recall method of a typical week. Four levels of leisure time physical activity were defined: no regular physical activity, light physical activity (such as walking or bicycling, without causing shortness of breath or sweating, almost every week), moderate physical activity (i.e. causing shortness of breath or sweating, during at least 20 minutes, once or twice a week) and high physical activity (i.e. causing shortness of breath or sweating, during at least 20 minutes, three times a week or more). Height, weight and arterial blood pressure (mean of two measurements performed with a standard sphygmomanometer in a sitting position after a 5-min rest, at least) were measured according to standardized protocols by the medical staff. Body mass index was calculated as weight divided by height squared (kg/m^2).

Laboratory methods

Blood samples were taken after at least 10 hours of overnight fasting. Serum total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic assays (Boehringer, Mannheim, Germany). High density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) measurement was done after

sodium phosphotungstate–magnesium chloride precipitation of apo-B-containing lipoproteins. Low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) was determined by Friedewald formula when triglycerides were below 4.6 mmol/L (400 mg/dL)¹³. Dyslipidaemia was defined as total cholesterol ≥ 6.5 mmol/L (252 mg/dL) or triglycerides ≥ 3.5 mmol/L (306 mg/dL). Glucose levels were measured using a conventional enzymatic method based on hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase. Diabetes was assessed for people with fasting blood glucose ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) or under hypoglycaemic drug treatment. Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) were measured using enzymatic methods on an automated analyser (Dade-Behring, Paris, France). Mean corpuscular volume (MCV) was calculated (in μm^3) by dividing haematocrit by red blood cell count (number of red blood cells per μm^3). Ninety-one subjects were excluded from the analysis because of lacking biological measurements (either because participants refused the blood sampling, or because they hadn't fasted when they came at the inclusion visit or because measurements could not be done for technical reasons).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed on STATA statistical software, release 9.2 (STATA Corporation, College station, TX, USA). We first compared baseline characteristics by main exposure of interest (i.e. LLD use) and then, by outcome occurrence, comparing subjects who did not die from a cancer cause (i.e. those alive on December 31st 2006 and those who died from a non-cancer cause) with subjects who developed a fatal cancer disease during the follow-up. Qualitative variables were compared between groups using the χ^2 -test (or Fisher's exact test in case of small expected numbers). Student's *t*-test was used to compare the distribution of quantitative data (or Mann–Whitney's test when distribution departed from normality or when homoscedasticity was rejected).

A survival analysis, with time defined in years, was conducted. Events were cases of cancer death and exposition was defined, on the one hand by the use of LLD at inclusion, and, on the other hand, by baseline lipoprotein levels (non-HDL and HDL cholesterol levels first considered continuously and then categorized according to a threshold set at 3.5 and 0.90 mmol/L, respectively). Baseline lipoprotein levels were measured on a single fasting blood sample taken at the beginning of the follow-up. Kaplan–Meier survival curves were drawn and differences in survival functions were tested between exposed and unexposed subjects using the log-rank test. Hazard ratios (HRs) for cancer mortality and 95% confidence intervals (CI) were then assessed using a proportional subdistribution hazard model which is an extension of the Cox model

to the situation of competing risks¹⁴. The independent variables initially introduced in the survival model were LLD use, baseline lipoprotein levels and all variables associated with cancer mortality in univariate analysis with a *p*-value < 0.20 . A backward analysis was then applied until only variables significantly and independently associated with cancer mortality (*p*-value < 0.05) remained. Since the log-linearity hypothesis was not fully respected, the following continuous variables were transformed into ordered data: age (35–44; 45–54 and 55–64 years), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (< 60 UI/L and ≥ 60 UI/L), mean corpuscular volume (MCV) ($< 95 \mu\text{m}^3$ and $\geq 95 \mu\text{m}^3$), non-HDL cholesterol (< 3.5 mmol/L (135 mg/dL) and ≥ 3.5 mmol/L) and HDL cholesterol (< 0.90 mmol/L [35 mg/dL] and ≥ 0.90 mmol/L). The proportional-hazard assumption was tested for each covariate by the 'log-log' plot method curves ($-\ln\{-\ln(\text{survival})\}$), for each category of nominal covariate, versus $\ln(\text{analysis time})$. None of the assumptions could be rejected. First-order interactions between the independent covariates were tested in the final survival model.

To better appreciate the impact of LLD on cancer mortality, we used the propensity score method to more extensively take into account potential baseline differences between treated and non-treated subjects. A multivariate logistic regression model was generated to estimate for each patient a propensity score to receive LLD. The performance of the model was appreciated with the χ^2 -Hosmer–Lemeshow statistic and the *c*-statistic. The propensity score was used as a continuous adjustment covariate in the final multivariate Cox model.

Results

Description of the population sample

Table 1 describes the population sample and the main characteristics of participants by LLD use. There were 3262 participants (1090 in Lille, 1001 in Strasbourg, and 1171 in Toulouse centres) with ages ranging from 35 to 64 years at inclusion. The sample comprised 64% of normolipidaemic, 25% of untreated dyslipidaemic and 11% of dyslipidaemic subjects treated with LLD (4% statins, 6% fibrates and 1% other hypolipidaemic drugs). Older age ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.017$), low educational level ($p < 0.001$), smoking ($p = 0.002$), high body mass index, history of cardiovascular disease, antihypertensive drug treatment, diabetes, high total cholesterol, high non-HDL cholesterol, high triglycerides ($p < 0.001$), and low HDL cholesterol ($p = 0.033$), were significantly associated with an increased probability of LLD use. Between inclusion and 2006, 177 deaths were recorded among which 78 were due to a cancer: lung, pharynx, lip

Table 1. Main characteristics of participants according to use of LLD.

	Total N=3262	LLD users N=367	LLD non users N=2895	p-value
Lille, N (%)	1090 (33%)	129 (35%)	961 (33%)	0.617
Strasbourg, N (%)	1001 (31%)	105 (29%)	896 (31%)	
Toulouse, N (%)	1171 (36%)	133 (36%)	1038 (36%)	
Age (years), mean (\pm SD)	50.4 (\pm 8.3)	56.2 (\pm 7.2)	49.7 (\pm 8.2)	<0.001
35–44 years old, N (%)	1127 (35%)	41 (11%)	1086 (37%)	<0.001
45–54 years old, N (%)	1116 (34%)	109 (30%)	1007 (35%)	
55–64 years old, N (%)	1019 (31%)	217 (59%)	802 (28%)	
Men, N (%)	1657 (51%)	208 (57%)	1449 (50%)	0.017
Educational level \geq high school completion, N (%)	1090 (33%)	92 (25%)	998 (34%)	<0.001
Smoking, N (%)	969 (30%)	83 (23%)	886 (31%)	0.002
Non-drinking, N (%)	850 (26%)	92 (25%)	758 (26%)	0.279
Drinking \leq 30 g/d for men and \leq 20 g/d for women, N (%)	1044 (44%)	153 (42%)	1291 (45%)	
Drinking $>$ 30 g/d for men and $>$ 20 g/d for women, N (%)	968 (30%)	122 (33%)	846 (29%)	
No physical activity, N (%)	719 (22%)	81 (22%)	638 (22%)	0.946
Low physical activity almost every week, N (%)	1602 (49%)	184 (50%)	1418 (49%)	
Intense physical activity during at least 20 minutes 1 to 2 times a week, N (%)	571 (18%)	63 (17%)	508 (18%)	
Intense physical activity during at least 20 minutes 3 times a week or more, N (%)	365 (11%)	38 (11%)	327 (11%)	
Body mass index (kg/m ²), mean (\pm SD)	26.3 (\pm 4.6)	27.9 (\pm 4.5)	26.1 (\pm 4.6)	<0.001
History of cardiovascular disease*	120 (4%)	50 (14%)	70 (2%)	<0.001
Anti-hypertensive drug treatment, N (%)	497 (15%)	133 (36%)	364 (13%)	<0.001
Diabetes, N (%)	215 (7%)	51 (14%)	164 (6%)	<0.001
Total cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	5.9 (\pm 1.1)	6.1 (\pm 1.1)	5.9 (\pm 1.1)	<0.001
Non-HDL cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	4.4 (\pm 1.1)	4.7 (\pm 1.1)	4.4 (\pm 1.1)	<0.001
Non-HDL cholesterol $<$ 3.5 mmol/L, N (%)	640 (20%)	40 (11%)	600 (21%)	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	1.5 (\pm 0.4)	1.4 (\pm 0.4)	1.5 (\pm 0.4)	0.033
HDL cholesterol $<$ 0.90 mmol/L, N (%)	216 (7%)	31 (8%)	185 (6%)	0.136
Triglycerides (mmol/L), mean (\pm SD)	1.3 (\pm 0.9)	1.5 (\pm 1.0)	1.3 (\pm 0.9)	<0.001

SD: standard deviation.

*Chronic heart failure, ischemic heart disease, history of cerebrovascular disease, atherosclerosis in other arteries such as aorta, renal or lower limb arteries.

or oral cavity (20 cases); digestive tract (15); breast, genital organs or urinary tract (13); liver, gall bladder or pancreas (11); haematological cancers (7); other (12). Table 2 describes the main characteristics of participants who did and those who did not die from a cancer cause. Living area ($p=0.009$), older age, male gender ($p<0.001$), low educational level ($p=0.028$), smoking ($p<0.001$), alcohol consumption ($p=0.004$), diabetes ($p=0.002$), low total cholesterol ($p=0.019$), low non-HDL and low HDL cholesterol ($p=0.012$ and $p<0.001$, respectively), high triglycerides, high GGT and high MCV ($p<0.001$) were significantly associated with increased cancer death. Cancer death reached 4% in people with spontaneously low non-HDL cholesterol (<3.5 mmol/L), 2% in untreated people with non-HDL cholesterol ≥ 3.5 mmol/L, while the rates were 0% and 1% in treated people with and without low non-HDL cholesterol ($p=0.020$). Among people with low non-HDL cholesterol, 94% (600/640) were untreated while this percentage was 88% (2295/2622) among subjects with high non-HDL cholesterol ($p<0.001$). Mean non-HDL cholesterol in participants with low values (<3.5 mmol/L [135 mg/dl]) was 2.97 mmol/L (115 mg/dl) in untreated people and 3.13 mmol/L (121 mg/dl) in those under LLD ($p=0.007$).

Survival analysis

The median follow-up time was 10.8 years (7.4 years among subjects who died of cancer during the study period). Figure 1 shows Kaplan–Meier curves for cancer mortality (subjects who died from a non-cancer cause were censored at the time of their death). Cancer mortality was significantly higher in subjects with low non-HDL or low HDL cholesterol ($p=0.011$ and $p<0.001$, respectively) but tended to be lower in subjects on LLD as compared to untreated subjects ($p=0.164$).

Figure 2 shows variables independently and significantly associated with 10-year cancer mortality according to the proportional subdistribution hazard model. After adjustment for centre, age, gender, smoking, GGT and MCV, the hazard ratios (HR) for cancer mortality in subjects with non-HDL cholesterol <3.5 mmol/L (135 mg/dl) and in those with HDL cholesterol <0.90 mmol/L (35 mg/dl) were 2.74 (95% confidence interval: 1.66–4.52, $p<0.001$) and 2.83 (1.62–4.96, $p<0.001$), respectively. The adjusted HR for cancer mortality was 0.31 (0.11–0.86, $p=0.025$) in people on LLD compared to untreated subjects. None of the first-order interactions between independent variables was

Table 2. Main characteristics of participants according to cancer death occurrence.

	No cancer death N= 3184	Cancer death N= 78	p-value
Lille, N (%)	1052 (33%)	38 (49%)	0.009
Strasbourg, N (%)	986 (31%)	15 (19%)	
Toulouse, N (%)	1146 (36%)	25 (32%)	
Age (years), mean (\pm SD)	50.3 (\pm 8.3)	54.7 (\pm 7.3)	<0.001
35–44 years old, N (%)	1116 (35%)	11 (14%)	<0.001
45–54 years old, N (%)	1089 (34%)	27 (35%)	
55–64 years old, N (%)	979 (31%)	40 (51%)	
Men, N (%)	1597 (50%)	60 (77%)	<0.001
Educational level \geq high school completion, N (%)	1073 (34%)	17 (22%)	0.028
Smoking, N (%)	929 (29%)	40 (51%)	<0.001
Non-drinking, N (%)	837 (26%)	13 (17%)	0.004
Drinking \leq 30 g/d for men and \leq 20 g/d for women, N (%)	1415 (45%)	29 (37%)	
Drinking $>$ 30 g/d for men and $>$ 20 g/d for women, N (%)	932 (29%)	36 (46%)	
No physical activity, N (%)	701 (22%)	18 (23%)	0.127
Low physical activity almost every week, N (%)	1564 (49%)	38 (49%)	
Intense physical activity during at least 20 minutes 1 to 2 times a week, N (%)	563 (18%)	8 (10%)	
Intense physical activity during at least 20 minutes 3 times a week or more, N (%)	351 (11%)	14 (18%)	
Body mass index (kg/m ²), mean (\pm SD)	26.3 (\pm 4.6)	26.5 (\pm 4.7)	0.602
History of cardiovascular disease*	116 (4%)	4 (5%)	0.533
Anti-hypertensive drug treatment, N (%)	484 (15%)	13 (17%)	0.722
Diabetes, N (%)	203 (6%)	12 (15%)	0.002
Normolipidaemia**, N (%)	2018 (63%)	55 (71%)	0.193
Untreated dyslipidaemia***, N (%)	803 (25%)	19 (24%)	
Use of LLD, N (%)	363 (11%)	4 (5%)	
Statins, N (%)	133 (4%)	2 (3%)	
Fibrates, N (%)	198 (6%)	1 (1%)	
Other hypolipidaemic drugs, N (%)	32 (1%)	1 (1%)	
Total cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	5.9 (\pm 1.1)	5.7 (\pm 1.3)	0.019
Non-HDL cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	4.4 (\pm 1.1)	4.3 (\pm 1.2)	0.151
Non-HDL cholesterol $<$ 3.5 mmol/L, N (%)	616 (19%)	24 (31%)	0.012
Non-HDL cholesterol $<$ 3.5 mmol/L (without LLD), N (%)	576 (18%)	24 (31%)	0.020
Non-HDL cholesterol $<$ 3.5 mmol/L (with LLD), N (%)	40 (1%)	0 (0%)	
Non-HDL cholesterol \geq 3.5 mmol/L (without LLD), N (%)	2245 (71%)	50 (64%)	
Non-HDL cholesterol \geq 3.5 mmol/L (with LLD), N (%)	323 (10%)	4 (5%)	
HDL cholesterol (mmol/L), mean (\pm SD)	1.5 (\pm 0.4)	1.4 (\pm 0.5)	0.017
HDL cholesterol $<$ 0.90 mmol/L, N (%)	200 (6%)	16 (21%)	<0.001
Triglycerides (mmol/L), mean (\pm SD)	1.3 (\pm 0.9)	1.4 (\pm 0.8)	<0.001
Gamma-glutamyl transpeptidase (U/L), mean (\pm SD)	53.6 (\pm 71.0)	90.6 (\pm 132.2)	<0.001
Mean corpuscular volume (μ m ³), mean (\pm SD)	90.6 (\pm 4.5)	93.2 (\pm 5.4)	<0.001
GGT $<$ 60 U/L and MCV $<$ 95 μ m ³ , N (%)	2119 (67%)	31 (40%)	<0.001
GGT \geq 60 U/L or MCV \geq 95 μ m ³ , N (%)	889 (28%)	30 (38%)	
GGT \geq 60 U/L and MCV \geq 95 μ m ³ , N (%)	176 (5%)	17 (22%)	

SD: standard deviation.

*Chronic heart failure, ischemic heart disease, history of cerebrovascular disease, atherosclerosis in other arteries such as aorta, renal or lower limb arteries.

Total cholesterol $<$ 6.5 mmol/L (252 mg/dL) and triglycerides $<$ 3.5 mmol/L (306 mg/dL), without LLD.*Total cholesterol \geq 6.5 mmol/L (252 mg/dL) or triglycerides \geq 3.5 mmol/L (306 mg/dL).

significant (in particular interactions between age and exposures). The adjusted HR for cancer mortality according to LLD exposure began to be significant after 8 years of follow-up. Excluding cases occurring within the first 5 years of follow-up ($N=23$) did not appreciably change the results. Replacing non-HDL cholesterol by LDL cholesterol in the multivariate model led to very similar results: the adjusted HR for cancer mortality in subjects with LDL cholesterol $<$ 2.5 mmol/L (100 mg/dL) compared to those with higher values was 2.52 (1.43–4.46, $p=0.001$).

Analyses using propensity score methods

The propensity score to receive LLD included demographic and socio-economic variables (centre, age, gender, educational level, professional activity and income tax), cardiovascular risk factors (smoking, diabetes, hypertension, non-HDL and HDL cholesterol, family history of premature myocardial infarction, obesity, physical activity), GGT and MCV, and a personal history of severe chronic disease (chronic kidney disease, chronic respiratory insufficiency, chronic heart failure, chronic

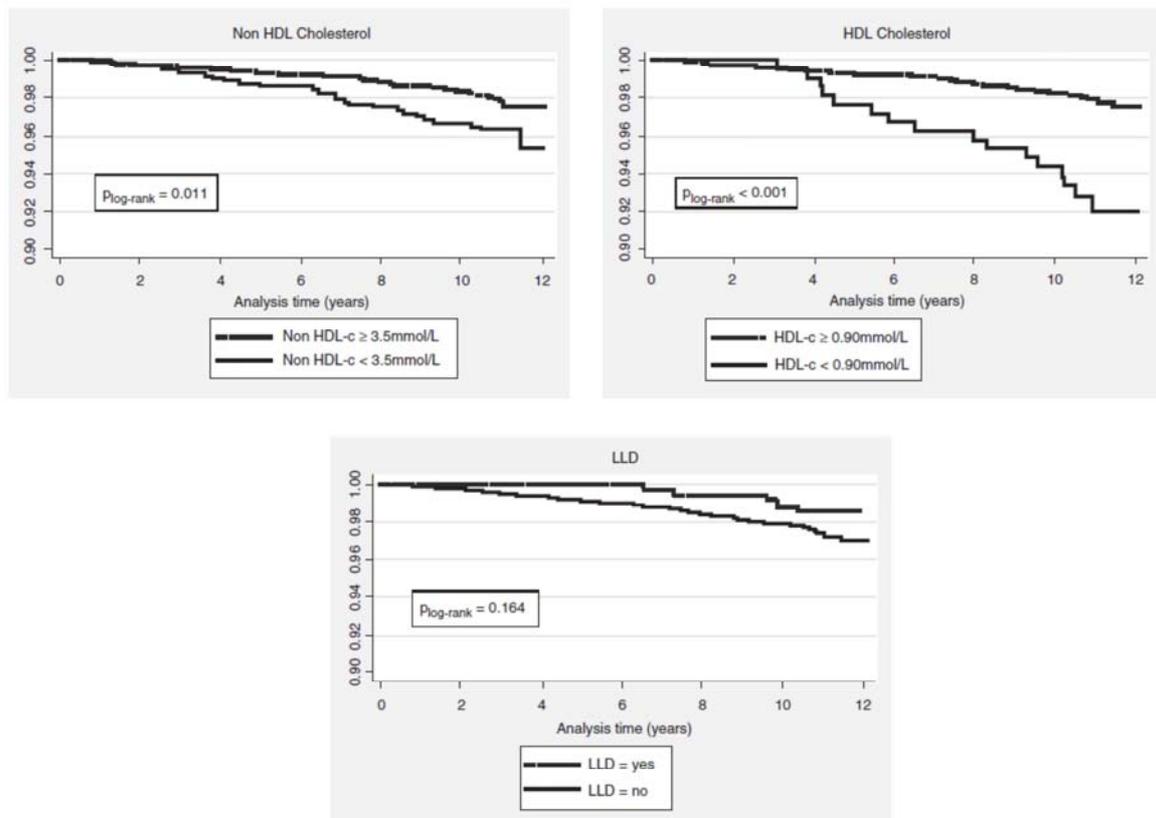


Figure 1. Kaplan–Meier curves for cancer mortality.

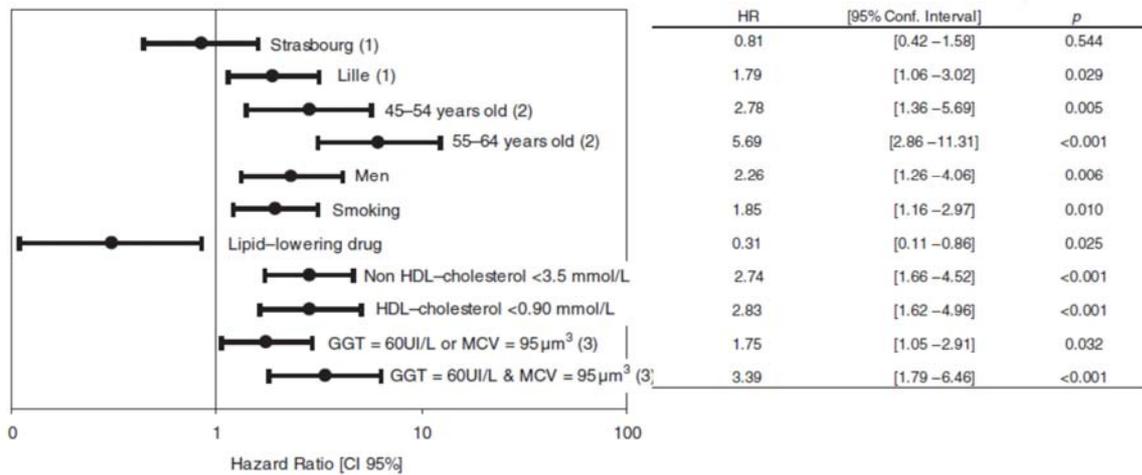


Figure 2. Independent predictors of 10-year cancer mortality (proportional subdistribution hazard model). Variables initially introduced in the multivariate survival analysis are baseline LLD use, baseline lipoprotein levels, living area, age, gender, educational level, smoking habits, alcohol consumption, physical activity, body mass index, history of cardiovascular disease, antihypertensive drug treatment, diabetes, GGT and MCV. (1) Reference is Toulouse centre (South-Western France); (2) reference is 35–44 years old; (3) reference is GGT <60UI/L and MCV <95µm³.

Table 3. Adjusted HR for cancer mortality in subjects on LLD as compared to untreated subjects, using propensity score methods.

	Hazard ratio	95% CI	p-value
Final multivariate model* (N= 3262)	0.31	0.11–0.86	0.025
Final multivariate model* adjusted for propensity score (N= 3262)	0.32	0.12–0.89	0.029

*Adjusted for centre, age, gender, smoking, GGT and MCV, non-HDL and HDL cholesterol.
CI: confidence interval.

liver disease or cirrhosis). The *c*-statistic for the logistic regression model assessing the propensity score was 0.78 (95% confidence interval: 0.75–0.80) and the χ^2 -Hosmer–Lemeshow statistic reached 0.96. Table 3 presents adjusted HR for cancer mortality in subjects on LLD as compared to untreated subjects, taking into account the propensity score. The adjusted HR for LLD was 0.31 (0.11–0.86, $p=0.025$) and 0.32 (0.12–0.89, $p=0.029$) before and after adjustment for the propensity score.

Discussion

In this study, we found centre, older age, male gender, smoking, elevated GGT and MCV, low non-HDL and low HDL cholesterol to be significantly associated with cancer mortality, while LLD exposure was associated with a lower risk of cancer death ($p=0.025$).

In people aged 35–64, fatal cancer diseases are mainly located in the lung or the upper aero-digestive tract¹⁵. Beyond age and gender, the main risk factors for these cancers are smoking and alcohol consumption¹⁶. Accordingly, we found age, gender, smoking, elevated GGT and high MCV to be significantly and independently associated with cancer mortality. We also found higher rates of cancer death in people who declared drinking alcohol regularly, although this result was not significant in multivariate analysis. Combining GGT and MCV into one covariate aimed at providing a more objective marker of high alcohol consumption than declared recall data on alcohol intake which often minimize consumptions¹⁷. Moreover, the combined elevation of GGT and MCV may help to better identify people for whom alcohol has a deleterious impact on liver function¹⁸ and therefore could be more particularly prone to develop a cancer disease.

Previous case–control studies have shown that LDL and HDL cholesterol levels are reduced in cancer cases compared with control groups^{19,20}, but no causal relationship could be established, the lowering of cholesterol being possibly a consequence of the tumour. Observational prospective studies have suggested an association between low total cholesterol and cancer mortality, but the different subfractions of cholesterol were generally not studied in these rather old cohorts, although the impact of LDL and HDL cholesterol on cancer risk may be different^{6–8}. We found an increased risk of cancer death in subjects with

HDL cholesterol below 0.90 mmol/L (35 mg/dL) ($p<0.001$), as described in the ARIC study where a modest association was observed between low plasma HDL cholesterol and incident lung cancer²¹. A meta-regression analysis based on randomized controlled trials has also shown a significant ($p<0.001$) inverse association between HDL cholesterol and the risk of incident cancer that was independent of LDL cholesterol, age, body mass index, diabetes, gender, and smoking²². Several hypotheses have been proposed to explain the potential deleterious impact of low HDL cholesterol on cancer disease, including the role of HDL cholesterol in anti-oxidative mechanisms, modulation of cytokine production, blockage of apoptosis and inhibition of cell proliferation and migration²³. Thus, low HDL cholesterol could have a deleterious impact on cancer disease in addition of increasing cardiovascular risk. Raising HDL cholesterol levels could therefore bring benefit in both fields.

From a clinical point of view, the key question should focus on LDL cholesterol and non-HDL cholesterol to assess whether it could be harmful, as regard to cancer risk, to reach low plasma levels of cholesterol. In our model, we considered non-HDL cholesterol to represent atherogenic lipoproteins, but replacing non-HDL by LDL cholesterol led to similar results: low LDL cholesterol was significantly associated with increased cancer mortality ($p=0.001$). Data from clinical trials on LLD published to date are not worrying, without any alarming signal on drug safety^{1–4}. In particular, a meta-regression study of randomized controlled trials could not assess any deleterious effect of statins on cancer risk, despite lower on treatment LDL cholesterol levels in statin compared to placebo arms²⁴. Moreover two very recent analyses of observational studies, one conducted in Swedish elderly post-infarction patients and the other one in the British general population, found statin treatment to be associated with lower all-cause and cardiovascular mortality without increasing the risk of developing cancer^{25,26}.

Our results add further information by considering a model taking into account both cholesterol levels and use of LLD. We found an increased probability of cancer mortality associated with low non-HDL cholesterol levels ($p<0.001$), but a decreased risk in people under LLD ($p=0.025$) (adjusted HR for total mortality in LLD users versus non-users was also below 1, although it was not significant – data not shown). The fact that no death occurred among people with LLD and low non-HDL

cholesterol made impossible the introduction of an interaction term (LLD use \times cholesterol levels) in the multivariate model. This strategy could have definitely addressed the question of any difference between spontaneously low cholesterol levels and cholesterol lowered by LLD. However, in our study, subjects with low non-HDL cholesterol levels (<3.5 mmol/L [135 mg/dL]) were mainly untreated (94%) and thus largely reflected people with spontaneously low cholesterol, which may be a situation totally different from having cholesterol reduced by LLD. Indeed, low plasma cholesterol could be a simple marker of pro-carcinogenic conditions without having per se a direct impact on the development of cancer. Alternatively, a possible anti-tumour effect of LLD may exist, thus counterbalancing the deleterious impact of low cholesterol. In particular, by inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMGCoA) reductase, statins may reduce the synthesis of various products involved in cellular processes (such as proliferation, differentiation, and apoptosis), downstream from mevalonate²⁷. Finally, the decreased risk observed in LLD users could also be the consequence of an increased probability of dying from a cardiovascular event, given that LLD users are supposed to be at increased cardiovascular risk (cumulative cardiovascular death rates were 2.7% in LLD users and 1.2% in non-users).

This study has some limitations that should be addressed. First, because of its observational design, baseline differences between treated and untreated subjects may exist and may have persisted despite multivariate adjustment. The possibility that LLD users may have a better access to health care system and health prevention than non-users cannot be totally ruled out. A recent observational study conducted in almost 150,000 North American people has shown that patients who adhere to statins are more likely to be health seeking than comparable patients who do not²⁸. In that study, people under statin treatment had a significant 13% (95% CI: 11% to 14%) decreased risk of developing diseases unknown to be related to a biological effect of statins. Such a bias is the consequence of the lack of randomization and surely tends to overestimate disease risk reduction associated with statin use in all observational studies. The use of extensive adjustments and propensity score methods in our analysis aimed at minimizing this bias. Another source of bias is related to potential changes in risk factor or LLD exposure during follow up. Because of population aging, it is likely that cholesterol levels have increased and new age-related cardiovascular risk factors have appeared during the 10-year follow-up period, thus promoting LLD initiation. Consequently, and given that exposure has not been recorded at the end of the study, people may have been misclassified regarding their exposure to cholesterol or LLD use. Finally, the outcome assessment was based on information collected on death certificates whose quality

may be heterogeneous as it depends on the practitioner who fills in the certificate.

Conclusion

Despite these limits, we believe our study brings information that should be considered complementary to that provided by randomized clinical trials. The follow-up period lasted 10 years, whereas participants are generally followed for less than 5 years in clinical trials. As far as we know, only a few trials (the West of Scotland Coronary Prevention Study; the Scandinavian Simvastatin Survival Study and the Helsinki Heart Study) have proposed an extended open-label follow-up in North European people²⁹⁻³¹. In the present paper, we explore another population, with life habits, dietary patterns and life expectancy different from those observed in Northern Europe³². Furthermore, we provide data collected in a non-selected general population, while participants in clinical trials are generally under quite intensive clinical and biological management. Finally, using propensity score analyses to take into account potential baseline differences between subjects with and without LLD did not change the results. In that population made of apparently healthy subjects, we confirm the significant association between low plasma cholesterol levels (both HDL and non-HDL cholesterol) and cancer mortality, without finding any harmful signal regarding cancer risk associated with the use of LLD.

Transparency

Declaration of funding

The study received research grants from the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Direction Générale de la Santé (DGS), the Institut Pasteur de Lille, the University Hospital of Lille, the Fonds d'intervention en Santé Publique, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, ONIVINS, the Fondation de France, the CPAM of Selestat, the Fédération Française de Cardiologie, the Conseil Régional du Nord-Pas de Calais, Parke-Davis and Bayer pharmaceuticals, and CERIN.

Declaration of interest

E.B., V.B., J.D., D.A. and J.B.R. declare they have no conflict of interest. J.F. has received honoraria for educational activities from Astra Zeneca and Merck.

Acknowledgements

We would like to thank the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Direction Générale de la Santé (DGS), the Institut Pasteur de Lille, the University Hospital of Lille, the Fonds d'intervention en Santé Publique, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, ONIVINS, the Fondation de France, the CPAM of Selestat, the Fédération Française de Cardiologie, the Conseil Régional du Nord-Pas de

Calais, Parke-Davis and Bayer pharmaceuticals, and CERIN for their financial support enabling this work. We did appreciate the collaboration with the INSEE and the health centres in the three regions.

We would like to thank P. Amouyel, A. Wagner, D. Cotel, B. Haas and all investigators of the MONICA Project for their contribution to the compilation, validation and analysis of the data.

Previous presentation: Young Investigators' Awards, Session Population Sciences, European Society of Cardiology Congress, September 2009 (Barcelona); XXèmes Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, January 2010 (Paris).

References

- Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease. A pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007;154:943-53
- Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74-80
- Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;120:833-43
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
- WHO. The global burden of disease: 2004 update. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf [Last accessed 10 July 2010]
- Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991; 2:253-61
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992;86:1046-60
- Eichholzer M, Stähelin HB, Gutzwiller F, et al. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective Basel study 1-3. *Am J Clin Nutr* 2000;71:569-74
- Gardette V, Bongard V, Dallongeville J, et al. Ten-year all-cause mortality in presumably healthy subjects on lipid-lowering drugs (from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction [PRIME] prospective cohort). *Am J Cardiol* 2009;103:381-6
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-87
- Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;19:25-32
- INSERM-IFR69. Mise en oeuvre du décret n° 98-37 autorisant l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé. Available at: <http://ifr69.vjf.inserm.fr/svcd.html> [Last accessed 10 July 2010]
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS, et al. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1978;18:499-502
- Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509
- Acouba A, Péquignot F, Le Toulec A, et al. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *Bull Epidemiol Hebdo* 2007; 35-36:308-14
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366:1784-93
- Lemmens P, Tan ES, Knibbe RA, et al. Measuring quantity and frequency of drinking in a general population survey: a comparison of five indices. *J Stud Alcohol* 1992;53:476-86
- Conigrave KM, Davies P, Haber P, et al. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003;98(Suppl 2):31-43
- Fioranza AM, Branchi A, Sommariva D, et al. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:141-5
- Muntioni S, Atzori L, Mereu R, et al. Serum lipoproteins and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:218-25
- Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Schroeder JC, et al. HDL-cholesterol and the incidence of lung cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lung Cancer* 2008;61:292-300
- Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2846-54
- Von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L, et al. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:147-52
- Alawi A, Alsheikh-Ali, Thomas A, et al. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1141-7
- Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197
- Sleijfer S, van der Gaast A, Planting AS, et al. The potential of statins as part of anti-cancer treatment. *Eur J Cancer* 2005;41:516-22
- Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009;119:2051-7
- Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86
- Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166:743-78
- Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771-7
- Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004;25:1153-62

Prévention cardiovasculaire en population générale : Prédiction du risque cardiovasculaire et Sécurité des traitements préventifs.

Contexte La prévention cardiovasculaire en population générale passe par le dépistage des sujets à haut risque cardiovasculaire et par la prise en charge intensive des facteurs de risque cardiovasculaire chez ces sujets. Le dépistage des sujets à haut risque cardiovasculaire doit reposer sur une évaluation du risque cardiovasculaire global. Pour cela des formules de prédiction existent (Framingham, Score...) mais elles restent imparfaitement adaptées à la population générale française. C'est pourquoi nous avons établi une formule de prédiction actualisée adaptée à la population générale française. Nous avons également analysé l'apport des marqueurs vasculaires dans la prédiction du risque cardiovasculaire global. Enfin nous avons évalué la sécurité à long terme, en population générale, de traitements préventifs du risque cardiovasculaire (hypolipémiants et hypoglycémifiants).

Matériel et méthode Les analyses portent sur la 3^{ème} enquête transversale (1995-1996) MONICA, multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse), réalisée en population générale française âgée de 35 à 64 ans. Le statut vital et les causes de décès ont été obtenus 10 et 14 ans après l'inclusion.

Résultats Notre formule de prédiction actualisée, adaptée à la population générale française et validée, constitue un outil simple d'utilisation en pratique clinique basé sur des facteurs de risque facilement repérables (la zone d'habitation (Nord), l'âge, le sexe masculin, un niveau d'éducation < Bac, le tabagisme, une PAS ≥ 160 mmHg, un LDL-c ≥ 2 g/l et le diabète). Les marqueurs vasculaires semblent être une piste d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire. Nous n'avons pas décelé de signal alarmant en ce qui concerne le risque de cancer lié à l'utilisation à long terme en population générale des hypolipémiants. Les sujets traités par insuline présentent un sur-risque de décès à long terme.

Conclusion Nous proposons deux axes d'amélioration de l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire (établissement d'une formule de prédiction du risque cardiovasculaire global adaptée à la population générale française et utilisation des marqueurs vasculaires). Nos résultats en ce qui concerne le risque de cancer associé à la large prescription d'hypolipémiants sur le long terme ne sont pas inquiétants. Enfin nous avons confirmé le message de prudence à avoir quant à une prise en charge intensive d'obtention de l'équilibre glycémique qui serait basée sur l'insulinothérapie.

Mots clés : Prévention cardiovasculaire, population générale, mortalité toutes causes, facteurs de risque, algorithme/formule de prédiction, épaisseur intima-média carotidienne, plaques carotidiennes et fémorales, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, pression pulsée, mortalité cardiovasculaire, hypolipémiants, statine, fibrates, mortalité par cancer, sécurité, antidiabétiques oraux, sulfamides, metformine, insuline

Département d'Epidémiologie, Economie de la santé, Santé Publique
Université Toulouse III Paul Sabatier
INSERM U1027
Faculté de Médecine Toulouse-Purpan
37 Allées Jules Guesde
31073 Toulouse Cedex
