

2m 11.2776.10

Université de Montréal

Impact de la diète et des inhibiteurs de la HMG - CoA réductase
sur l'espérance de vie

Par

Abdelouahed Naslafkih
Département de nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc) en nutrition

septembre 1999

© Abdelouahed Naslafkih, 1999



QU

145

U58

2000

v.003

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impact de la diète et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
sur l'espérance de vie

Présenté par :

Abdelouahed Naslafkih

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Omar Serri
Élaine Letendre
François Sestier

Mémoire accepté le :

Sommaire

L'objectif de notre travail est de vérifier l'effet de la réduction du cholestérol sérique sur la mortalité totale dans les études impliquant des diètes ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) comme moyens de traitement hypocholestérolémiants, et de traduire cet effet en termes actuariels afin de comparer la mortalité dans ces études avec la mortalité attendue dans la population générale donnée par les tables de mortalité. La méthodologie employée sera décrite avant la revue de la littérature.

Nous avons utilisé les données de trois études de population connues, impliquant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (4S ou Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE ou Cholesterol And Recurrent Events , WOSCOPS ou West Of Scotland Coronary Prevention Study) et de quatre études impliquant la diète (LRC-CPPT ou Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, MRFIT ou Multiple Risk Factor Intervention Trial, ODHS ou Oslo Diet Heart Study et LDHS ou Lyon Diet Heart Study) pour déterminer l'impact des interventions par la diète ou par prescription des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sur la survie.

La méthode actuarielle employée permettra de comparer la mortalité observée dans le groupe placebo et dans le groupe sous intervention à la mortalité prévue (attendue) donnée par les tables de mortalité.

Cette méthodologie permettra d'une part de comparer l'espérance de vie du groupe placebo dans les grandes études de population, avec les données actuarielles. D'autre part, ces données, présentées sur une base actuarielle, permettront de mieux préciser le risque associé à l'hyperlipémie, basé sur des études récentes de population.

En prévention primaire: les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase réduisent les niveaux de cholestérol élevés et suppriment la mortalité excessive qui leur est reliée (étude WOSCOPS).

En cas de multiples facteurs de risque, la mortalité est comparable à celle des coronariens, mais l'impact des mesures de correction des facteurs de risque sur l'espérance de vie reste modeste (MRFIT).

En prévention secondaire, les statines réduisent de presque de moitié le risque de mortalité en cas de cholestérol sérique élevé (étude 4S), cependant cet impact est plus modeste en cas de cholestérolémie normale (étude CARE).

Parmi les mesures diététiques, seule la diète méditerranéenne a un effet très marqué en rendant le risque de mortalité chez le coronarien comparable à la population normale (Lyon diet heart study).

Notre travail est présenté sous forme de deux articles devant être soumis à la publication dans la revue *American Journal Of Insurance Medicine* et dans *Canadian Dietetic Association Journal*. Les deux articles sont précédés d'une revue des principales études épidémiologiques et cliniques sur la relation entre le niveau de cholestérol sérique et la mortalité par maladie coronarienne.

Le premier article concerne l'analyse de mortalité dans les études utilisant les diètes, en prévention primaire (MRFIT, LRC-CPPT) et en prévention secondaire (ODHS, LDHS), le second concerne des études impliquant les statines, en prévention primaire (WOSCOPS) et en prévention secondaire (CARE, 4S).

Chacun des deux articles comprend une introduction, une analyse des données, les résultats, leur discussion, une conclusion et les références bibliographiques relatives soit à l'intervention par la diète soit par les statines. Une conclusion commune au deux volets est faite à la fin de cette étude.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Liste des abréviations utilisées dans les tables.....	viii
Liste des figures	ix
Méthodologie	1
I - La réduction des niveaux de cholestérol sérique et son impact sur les événements coronariens et la mortalité : revue des principales études de prévention primaire et secondaire	7
1. Études épidémiologiques.....	9
2. Études cliniques.....	12
2.1 En prévention primaire	12
2.2 En prévention secondaire	17
3. Références	32
II - Premier article soumis pour publication : Impact on life expectancy of the diet in primary and secondary prevention of coronary heart disease.....	41
Introduction.....	42
1. Multiple Risk Factor Intervention Trial.....	44
1.1 L'intervention nutritionnelle.....	44
1.2 Données de l'étude	44
1.3 Analyse de mortalité.....	46
1.3.1 Mortalité observée.....	46
1.3.2 Mortalité attendue.....	47
1.3.3 Mortalité comparative	48

2. Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial.....	50
2.1 Analyse de mortalité.....	51
2.1.1 Mortalité observée.....	51
2.1.2 Mortalité attendue.....	51
2.1.3 Mortalité comparative.....	52
3. Oslo Diet Heart Study.....	53
3.1 Caractéristiques de la diète.....	53
3.2 Analyse de mortalité.....	54
3.2.1 Méthodologie.....	54
3.2.2 Taux observés.....	55
3.2.3 Taux attendus.....	56
3.3.3 Mortalité comparative.....	56
4. Lyon Diet Heart Study.....	58
4.1 Analyse de mortalité.....	59
4.1.1 Mortalité observée.....	59
4.1.2 Mortalité attendue.....	60
4.1.3 Mortalité comparative.....	60
Résultats.....	61
Discussion.....	63
Conclusion.....	67
Références.....	68

III - Deuxième article soumis pour publication :	
Impact on life expectancy of lowering serum Cholesterol therapy with HMG-CoA reductase inhibitors	72
Abstract.....	73
Introduction	75
Données des études	77
Analyse de mortalité.....	79
1. Méthodologie	79
2. Tables de mortalité	82
Résultats	91
Discussion	94
Conclusion	98
Références	99
Conclusion générale	102

Abréviations utilisés dans les tables :

l : nombre de participants vivants au début de chaque intervalle

d : nombre de décès (observé)

d' : nombre de décès (attendu)

q : taux de mortalité par intervalle (observé)

q' : taux de mortalité par intervalle (attendu)

p : taux de survie par intervalle (observé)

p' : taux de survie par intervalle (attendu)

P : taux de survie cumulatifs (observé)

P' : taux de survie cumulatif (attendu)

\check{q} : moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité (observés)

\check{q}' : moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité (attendus)

MR : ratio de mortalité

EDR : excès de taux de mortalité

Liste des figures

Figure 1 : courbes de survie dans MRFIT	49
Figure 2 : courbes de survie dans ODHS	57
Figure 3 : courbes de survie dans WOSCOPS	88
Figure 4 : courbes de survie dans 4S	89
Figure 5 : courbes de survie dans CARE	90

Méthodologie

Nous avons utilisé les données de trois études de population connues, impliquant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (4S, CARE, WOSCOPS) et de quatre études impliquant la diète (LRC-CPPT, MRFIT, Oslo Diet Heart Study et Lyon Diet Heart Study) pour déterminer l'impact des interventions par diète ou par prescription des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sur la survie.

La méthode actuarielle employée comparera la mortalité observée dans le groupe placebo et dans le groupe soumis à l'intervention à la mortalité prévue (attendue) donnée par les tables de mortalité.

Cette méthodologie permettra d'une part de comparer l'espérance de vie du groupe placebo dans les grandes études de population impliquant plus de 20 000 patients/année, avec les données actuarielles actuelles et d'autre part, ces données présentées sur une base actuarielle, permettront de mieux décrire le risque associé à l'hyperlipémie, basé sur des études récentes de population.

La comparaison entre le groupe placebo et le groupe traité permettra d'évaluer l'effet du traitement. La comparaison du groupe placebo à la table de mortalité montrera l'excès de mortalité lié au groupe étudié, la comparaison du groupe traité à la table de mortalité permettra d'évaluer la réduction du risque par le traitement par rapport à un risque de la population normale.

À partir des données des études, les résultats de notre analyse sont présentés sous forme de tables de mortalité.

Les données sont obtenues soit à partir du texte soit par communication personnelle avec les auteurs ou tirés des courbes de survie. En l'absence de données annuelles, l'analyse de mortalité a porté sur la durée moyenne de suivi comme unique intervalle.

Intervalles, durée de suivi :

L'intervalle de suivi est une série de périodes de temps successives durant lesquelles la mortalité est étudiée. Nous avons établi des intervalles annuels couvrant la durée de suivi. Ainsi dans l'étude WOSCOPS par exemple, nous avons divisé la durée de suivi en cinq intervalles : 0 – 1 an, 1 – 2 ans, 2 – 3 ans, 3 – 4 ans et 4 – 5 ans.

Ces intervalles seront ensuite combinés dans l'ordre d'obtenir la moyenne des taux annuels, comme par exemple dans WOSCOPS, les données pour les intervalles 0 – 1 an et 1 – 2 ans sont combinées en intervalle 0 – 2 ans, les intervalles 2 – 3 ans, 3 – 4 ans ainsi que 4 – 5 ans sont combinées pour donner l'intervalle 2 – 5 ans. L'intervalle 0 – 5 ans combine les cinq intervalles annuels de l'étude

Nombre des participants vivants : l

Le nombre des participants (individus) vivants au début de l'intervalle est désigné par la lettre l . Pour un intervalle donné, l est égal au nombre d'individus vivants à la fin de l'intervalle précédent.

Nombre de décès observés : d

Le nombre de décès observés durant un intervalle est parfois non disponible dans le texte de l'étude et les résultats sont donnés seulement comme courbes de survie.

Participants perdus de suivi ou retirés : w

Dans la plupart des études ce paramètre n'est pas disponible, dans notre étude nous avons considéré que w est égal à 0.

Participants exposés au risque de décès : E

Le nombre de participants qui sont exposés au risque de décès durant un intervalle, est la correction pour le nombre de sujets qui sont retirés ou perdus lors du suivi. Il est habituellement supposé qu'ils se sont retirés du

suivi à la moitié de l'intervalle. E est donc égal au nombre de sujets vivants au début de l'intervalle moins la moitié du nombre des sujets retirés ou perdus lors du suivi $E = I - w/2$.

S'il n'y a pas eu de sujets perdus ou retirés de suivi dans les études choisies ($w = 0$), dans ce cas donc le nombre de sujets exposés sera égal au nombre de participants vivants au début de l'intervalle ($E = I$).

Taux de mortalité et taux de survie par intervalle : q et p

Le taux de mortalité observé par intervalle (q) est le taux observé parmi ceux exposés au risque de décès durant cet intervalle : $q_i = d_i / E_i$. Dans notre étude le nombre de personnes exposées par intervalle (E) étant considéré comme égal au nombre de sujets vivants au début de chaque intervalle (I), le taux de mortalité dans un intervalle donné sera égal au nombre de décès dans cet intervalle (d_i) par le nombre de participants vivants (I_i).

Donc : $q = d_i / I_i$.

Le taux de survie observé par intervalle p_i est le taux de survie observé parmi ceux exposés au risque de décès durant cet intervalle. La mortalité et la survie étant des fonctions complémentaires ($q + p = 1$) donc : $p = 1 - q$

Les taux cumulatifs de survie : P

Les taux cumulatifs de survie P après une durée de suivi donnée est la proportion de participants encore vivants à n'importe quel point de temps à ceux exposés au risque de mortalité au début de l'étude. Le taux cumulatif de survie est égal au produit des taux de survie dans chaque intervalle :

$$P = (p_1) (p_2) (p_3) \dots (p_i)$$

Ainsi par exemple dans WOSCOPS : $P_1 = p_1$, $P_2 = p_1 p_2$, $P_3 = p_1 p_2 p_3$, etc...

Pour les intervalles combinés $P_{0-2} = P_2$, $P_{0-5} = P_5$, $P_{3-5} = P_5 / P_2$

Les taux cumulatifs de survie sont communément rencontrés dans la littérature médicale. Par exemple, si une étude rapporte une survie à 5 ans de 75 %, ceci équivaut à dire que le taux de survie après 5 ans de suivi est de 0.75 ou 75 %.

Moyenne annuelle des taux de mortalité : \check{q}

Les taux de mortalité et de survie par intervalle réfèrent à des taux observés durant la durée entière de l'intervalle ; mais souvent, il est nécessaire de connaître la moyenne de ces taux pour une période d'une année à l'intérieur de l'intervalle. Ces taux sont connus comme les moyennes annuelles des taux de survie et de mortalité. La moyenne géométrique annuelle des taux de survie est calculée avec Δt comme racine (Δt étant le nombre d'années à l'intérieur de l'intervalle) du taux de survie dans l'intervalle.

$$\check{p} = \Delta t \sqrt[\Delta t]{p_i} = \Delta t \sqrt[\Delta t]{(P_{1+\Delta t}/P_t)} \text{ ou } \check{p} = p^{1/\Delta t}$$

La moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité \check{q} est le complément de \check{p} donc : $\check{q} = 1 - \check{p}$.

Les données relatives à la mortalité attendue sont déduites à partir de la table de mortalité appropriée : d', q', p', P' et \check{p}', \check{q}'

Mortalité comparative :

Les calculs sont faits dans l'ordre d'obtenir deux paramètres pour l'analyse comparative de mortalité, le **MR** (Mortality Ratio) et l'**EDR** (Excess Death Rate).

- Le **MR** est calculé en divisant le nombre de décès observés dans le groupe sous intervention par celui observé dans le groupe contrôle ou du nombre de décès observés dans chacun des deux groupes de l'étude par le nombre de décès attendus donné par la table de vie. Le résultat étant une décimale qui sera multiplié par 100 pour donner un pourcentage

Ainsi, lorsqu'on compare la mortalité observée dans le groupe sous traitement au groupe sous placebo $MR = 100 d_{Tté} / d_{pbo}$; ($d_{Tté}$: nombre de décès dans le groupe traité, d_{pbo} : nombre de décès dans le groupe placebo pour un intervalle donné). Lorsqu'on compare la mortalité observée dans chacun des groupes de l'étude à celle attendue de la table de mortalité,

le $MR = 100 d/d'$ (d : nombre de décès observés et d' : nombre de décès attendus ou prévus par la table de mortalité).

Un rapport supérieur à 100 entre les deux groupes comparés, traduit une mortalité supérieure dans le premier groupe. Un rapport inférieur à 100 indique la situation inverse.

Exemple : dans WOSCOPS le ratio de mortalité dans l'intervalle 0 – 5 ans entre le groupe sous pravastatine et le groupe sous placebo est égal à 100 que multiplie le rapport du nombre de décès observés dans le premier groupe au nombre de décès observé dans le second groupe et ce durant les cinq années de suivi :

99 décès sont notés dans le groupe sous pravastatine, 126 cas dans le groupe sous placebo ;

Donc $MR = 100 (99 / 126) = 100 (0.78) = 78 \%$. Ainsi le MR est inférieur à 100, ce qui signifie que la mortalité dans le groupe traité est plus faible que dans le groupe placebo (22 % de réduction dans la mortalité).

Entre le groupe sous placebo et la table de mortalité CIA 1986-92 où le nombre de décès attendus (d') est de 101, le $MR = 100 (d / d') = 100 (126 / 101) = 125 \%$; il est supérieur à 100 ce qui traduit que la mortalité dans le groupe placebo est plus grande (de 25 %) dans le groupe contrôle, l'hypercholestérolémie augmente le risque de décès en cinq ans de 25%.

- L' EDR est calculé comme étant la différence entre les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité observée dans le groupe sous l'intervention et dans le groupe contrôle, multiplié par 1000. C'est le surplus de décès qui surviennent par 1000 individus exposés au risque de décès par année. Le résultat est arrondi au nombre entier le plus près.

Ainsi, dans l'exemple de WOSCOPS, entre le groupe sous traitement et le groupe sous placebo l' EDR sur la période de cinq ans sera égal à la différence entre les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité dans le groupe sous simvastatine et le groupe placebo ($q_{prav} - q_{pbo} = 0.0062 - 0.0079 = 0.0017$) multipliée par 1000 donnera -1.7, le résultat arrondi au nombre entier le plus près donnera un $EDR = -2$. En d'autres termes deux

décès de moins surviennent pour 1000 individus exposés au risque de décès et par année dans le groupe sous traitement par rapport au groupe placebo. La comparaison de la mortalité observée dans le groupe placebo et celle attendue dans la population de la table de mortalité CIA dans l'intervalle de suivi 2 à 5 ans donne: $EDR = 1000 (0.0093 - 0.0072) = 2$. En d'autres termes : Pour 1000 sujets exposés, deux décès de plus et par année surviennent dans le groupe placebo par rapport à la population de la table durant l'intervalle 2 – 5 ans.

Les courbes de survie sont élaborées pour les études dont les données sur la mortalité annuelle sont disponibles, ces courbes sont basées sur les taux de survie cumulatifs dans le groupe sous traitement, le groupe sous placebo ou le groupe contrôle et des taux de survie cumulatifs calculés à partir des tables de mortalité.

I- La réduction des niveaux de cholestérol sérique et son impact sur les événements coronariens et la mortalité

(Revue des principales études de prévention primaire et secondaire)

Le rôle causal des niveaux élevés de cholestérol sérique dans la genèse de l'athérosclérose et ses séquelles cliniques, particulièrement les cardiopathies ischémiques est bien établi (1). La relation entre un niveau élevé de cholestérol sérique et l'athérosclérose a été notée dès les années 1930 dans des études indépendantes par Müller, Thannhauser et Magendantz (2)(3). Ces études avaient montré une prévalence excessive des maladies coronariennes et d'infarctus du myocarde parmi les patients avec xanthomatose héréditaire. Kannel et al.(4) confirmaient ces observations en 1971, en rapportant une forte corrélation directe entre le niveau de cholestérol total et le développement de cardiopathies ischémiques chez plus de 5000 sujets suivis pendant 14 ans dans l'étude de Framingham .

Le contrôle de l'hyperlipémie par les différents moyens est à la base du déclin de l'incidence des événements liés à l'athérosclérose. Durant les trois dernières décades, la mortalité et la morbidité reliées aux maladies coronariennes ont été significativement réduites dans les pays occidentaux, déclin qui a été de près de 35 pour cent durant les années 1980 aux États Unis (5) et qui pouvait s'expliquer par le déclin de l'incidence d'infarctus du myocarde dans la population et de l'amélioration de la survie des patients coronariens résultant probablement de l'usage de plus en plus agressif des procédures diagnostiques et thérapeutiques tels que l'angioplastie coronarienne, les agents thrombolytiques, les anticoagulants et l'aspirine (6,5) ainsi que des améliorations dans le contrôle des facteurs de risque, particulièrement le tabagisme et les niveaux de cholestérol sérique (6,5). Et il a été clairement démontré que la réduction des niveaux de cholestérol sérique pouvait prévenir, arrêter et même faire régresser l'athérosclérose coronarienne (7). Ceci a été montré (8,9) à la fois chez des sujets avec et sans coronaropathie cliniquement apparente. Cependant, les maladies

coronariennes restent encore la cause majeure de décès aux États Unis et d'autres pays industrialisés et comptent pour plus de décès annuellement que n'importe quelle autre maladie, incluant toutes les formes de cancer combinées (10). Au Canada, les maladies coronariennes représentent 39 % de la mortalité totale (11)

La mortalité et la morbidité liées aux maladies coronariennes sont fortement associées aux niveaux lipidiques anormaux, à l'oxydation des lipides et à la formation de caillots intra artériels. La nutrition influence fortement chacun de ces facteurs; des changements diététiques appropriés peuvent réduire la formation de la plaque athéromateuse, améliorer la dynamique vasomotrice endothéliale, réduire l'oxydation des LDL et augmenter l'activité thrombolytique et ainsi peuvent réduire la mortalité prématurée et la morbidité associées aux maladies coronariennes (12).

Au cours des années suivant la seconde guerre mondiale, l'importance de l'athérosclérose et ses complications comme cause principale de décès devient de plus en plus évidente. Des études scientifiques de laboratoires, des études cliniques et de population ont orienté vers le rôle contributif de la diète, de l'hypertension, du tabagisme, du diabète et d'autres facteurs de risque dans la genèse des maladies coronariennes (13).

Le lien entre les facteurs diététiques et les maladies coronariennes fut noté au cours de la seconde guerre mondiale dans des études d'autopsie qui avaient montré une diminution de l'athérosclérose dans les populations scandinaves, durant cette même période la consommation des graisses était réduite aussi bien que la mortalité d'origine coronarienne (14).

Après la deuxième guerre, plusieurs chercheurs ont rapporté la relation positive entre les taux de mortalité coronarienne et les calories provenant de la consommation des graisses tout en notant une extrême variabilité entre les pays; le nombre de décès était de 552 par 100000 en Nouvelle Zélande,

de 426 en Angleterre et de 302 au Portugal, le pourcentage de calories provenant du gras total alimentaire était de 42 %, 32 % et 20 % respectivement dans ces pays (14). Ces données ont mené au développement de larges études épidémiologiques dans le but de l'évaluation du lien entre les facteurs diététiques, le cholestérol sérique et le risque de maladies coronariennes.

1. Études épidémiologiques :

De grandes études épidémiologiques avaient démontré la relation continue entre les niveaux de cholestérol sérique et les maladies coronariennes (15). Des études tel que Framingham Heart Study, Seven countries Study et Ni-Hon-San Study avaient démontré que la mortalité de cause cardio-vasculaire, aussi bien que la mortalité totale étaient directement associées aux niveaux de cholestérol sérique.

Dans **Framingham Heart Study** (16), impliquant une cohorte de 2282 hommes et 2845 femmes avec de niveaux de cholestérol sérique entre 3.9 et 7.8 mmol/l, les auteurs rapportent que de bas niveaux de cholestérol sérique sont associés à de faibles taux de maladies coronariennes et que de hauts niveaux de cholestérol sont associés à des taux élevés de maladies coronariennes. Cette étude épidémiologique à long terme avait montré également que la longévité particulièrement chez les sujets de moins de 50 ans augmente avec des faibles niveaux de cholestérol. Après 30 ans de suivi chez ce groupe d'âge, les maladies cardio-vasculaires et la mortalité totale étaient directement reliés aux niveaux de cholestérol. Chaque élévation de 0.26 mmol/l des niveaux de cholestérol sérique entraînerait une augmentation de 9 % dans la mortalité cardio-vasculaire et de 5 % dans la mortalité totale (17). Dans **Whitehall Study**, impliquant 18403 mâles de 40 à 64 ans employés au ministère de la marine Britannique suivis pendant 21 ans , la mortalité coronarienne était associée aux niveaux de cholestérol (18). Ainsi pour le quartile du cholestérol le plus élevé (supérieur ou égal à

6.67 mmol/l), les taux de mortalité coronarienne étaient plus élevés (10 %), alors que pour le quartile de cholestérol le plus bas (inférieurs à 4.62 mmol/l) avait une mortalité plus faible (4.1 %).

Ces résultats ont été corrélés avec ce qui a été trouvé ultérieurement dans **Seven Countries Study** (19), qui a débuté dans les années 50 et dans laquelle 11579 hommes d'âge moyen de Finlande, Hollande, Yougoslavie, Grèce, Italie, Japon et États Unis étaient examinés tous les cinq ans afin d'évaluer des facteurs de risques variables incluant la diète, l'hypertension, le tabagisme et l'hypercholestérolémie.

La comparaison entre les différents pays montre que les taux de maladies coronariennes étaient plus bas au Japon et dans les pays méditerranéens après 5 ans et 10 ans de suivi. Les mêmes résultats ont été notés après 15 ans de suivi.

L'hypercholestérolémie s'est trouvée être le plus important des facteurs de risque de la maladie coronarienne dans certaines études épidémiologiques; ainsi dans la population japonaise qui consomme plus de cigarettes per capita que la population américaine, a plus d'hypertension artérielle et de diabète, mais de plus faibles niveaux de cholestérol, le taux de mortalité et plus bas et l'espérance de vie est plus longue (7). D'autres études ont démontré que ce faible taux de mortalité observé dans la population japonaise est dû à des facteurs environnementaux et non génétiques. Ainsi l'étude **Ni-Hon-San** (16,14,20) rapporte que les Japonais vivant à San Francisco dans les années soixante avaient des concentrations de cholestérol sérique plus élevées que leurs contemporains vivant dans le sud du Japon. Dans ce groupe, la prévalence des hyperlipidémies sévères était cinq fois plus élevée et le taux des maladies coronariennes était également plus élevé que chez les Japonais qui sont restés dans leur pays natal (16). L'analyse détaillée de la diète révèle que l'augmentation des niveaux de cholestérol et des taux de maladies coronariennes sont le reflet de l'adoption d'une diète riche en gras saturés et en cholestérol par les Japonais vivants à San Francisco.

La corrélation positive entre la diète et le risque de maladie coronarienne est trouvée également dans trois autres études épidémiologiques importantes, toutes les trois avaient débuté aux alentours des années soixante avec 10 ans de suivi pour l'étude de Zutphen et 20 ans pour la Western Electric Study et l'Ireland- Boston Diet-Heart Study.

Dans **Western Electric Study** (21) la diète, le cholestérol sérique et le poids ont été mesurés à la base et un an après la randomisation de 1900 hommes d'âge moyen qui étaient des employés de la Western Electric Compagny au cours des deux dernières années dans la région de Chicago. L'évaluation du statut vital de chaque individu après 20 ans de suivi montre une association positive entre les principales lignes de base d'apport alimentaire en cholestérol, en gras saturés et polyinsaturés et le risque de mortalité coronarienne.

Une autre étude épidémiologique prospective qui a examiné la relation entre la diète et la mortalité coronarienne fut **The Ireland-Boston Diet Heart Study** (22) ; dans cette étude, 1001 hommes d'âge moyen étaient enrôlés en trois cohortes : des hommes nés et vivant en Irlande, des hommes nés en Irlande ayant immigré à Boston et des hommes nés et vivant à Boston dont les parents avaient immigré d'Irlande.

Dans la population totale de l'étude, les apports alimentaires affectent le risque de mortalité coronarienne par deux voies : un apport élevé en gras saturés et cholestérol et relativement faible en gras polyinsaturés était associé à un risque élevé de maladie coronarienne. Un apport élevé en fibres et en végétaux était associé à une diminution de risque d'une telle mortalité.

2. Études cliniques :

Aussi bien que les études épidémiologiques, de nombreuses études cliniques ont démontré l'effet favorable de la réduction des niveaux de cholestérol sérique sur l'incidence des maladies coronariennes par une diète appropriée ou par des médicaments hypolipémiants dans le cas où les modifications diététiques ne sont pas suffisantes.

Plusieurs études cliniques randomisées avaient démontré le rôle complémentaire des diètes et des agents hypolipémiants dans la prévention des maladies coronariennes chez les sujets sains hypercholestérolémiques (prévention primaire), et dans le contrôle de la progression du processus de la maladie chez les coronariens (prévention secondaire).

2.1 En prévention primaire :

Veteran Administration Study réalisée entre 1959 et 1968, fut une des premières études de prévention primaire dans le but de l'évaluation du rôle de la diète dans la prévention des maladies coronariennes (23). Faite en double aveugle chez 846 hommes avec une moyenne d'âge de 65.5 ans, vivant dans les institutions des vétérans. Ces sujets ont été divisés aléatoirement en deux groupes, le premier (contrôle) recevait une diète conventionnelle contenant 40 % de calories provenant de gras, principalement d'origine animale; le second groupe (expérimental) était mis sous une diète à faible teneur en gras saturé et en cholestérol dans laquelle 2/3 du gras animal furent remplacés par une combinaison d'huiles végétales pour un contenu en gras total d'environ 40 %.

Après huit années de suivi, la différence entre les niveaux de cholestérol sérique des deux groupes était de 12.7 %, mais il n'y avait pas de différence significative dans l'objectif primaire (mort subite ou Infarctus du myocarde aigu). Cependant, la diminution des événements cardio-vasculaires était significative (66 dans le groupe sous la diète contre 96 dans le groupe contrôle, $p = 0.01$) tout comme la réduction des événements

athérosclérotiques fatals en dépit du nombre modeste des événements (48 contre 70, $p < 0.05$).

Les données cliniques sur l'association entre les modifications de l'apport lipidique, la réduction des niveaux de cholestérol sérique et les événements athérosclérotiques, rapportées font de cette étude l'une des très importantes pour la communauté scientifique. Mais ces résultats devraient être interprétés avec précaution (24) à cause la non homogénéité de l'échantillon (dans la population étudiée, quelques individus n'étaient pas indemnes de maladies cardio-vasculaires), de plus les participants avaient accès à la nourriture en dehors de l'institution et l'apport en nutriments ne fut pas étudié ce qui rend moins certaine la différence dans l'apport lipidique entre les deux groupes.

Finnish Mental Hospital Study (25) était réalisée durant la même période et avec une méthodologie similaire dans le but de vérifier la diminution de l'incidence des maladies coronariennes sous une diète hypocholestérolémiant.

Dans deux hôpitaux pour maladies mentales, 676 hommes d'âge moyen sans maladie coronarienne prouvée, étaient étudiés pendant 12 ans. Les patients du premier hôpital recevaient une diète faible en gras saturés, en cholestérol et riche en gras polyinsaturés, tandis que ceux de l'autre recevaient la diète habituelle de l'hôpital.

Six ans après, les diètes étaient interchangeées et l'étude fut continuée pour une autre période de six ans. Dans les deux hôpitaux, l'usage de la diète faible en gras saturés et à haute teneur en gras polyinsaturés alternativement durant six ans était associée à une diminution des niveaux de cholestérol sérique (16%) et à une réduction de l'incidence des maladies coronariennes (50 %).

The Oslo Diet and Antismoking Trial (16) a également démontré l'effet favorable de la réduction des niveaux de cholestérol sérique dans la prévention des événements coronariens .

1232 hommes âgés de 40 à 49 ans avec hypercholestérolémie marquée et pression sanguine normale étaient divisés aléatoirement en un groupe sous intervention (diète et cessation de la cigarette) et un groupe contrôle pour une durée de suivi de cinq ans.

Les niveaux de cholestérol sérique ont été réduits de 10 % dans le groupe sous la diète par rapport au groupe contrôle avec réduction de 47% des événements coronariens (infarctus fatal et non fatal, mort subite); une diminution de la mortalité totale fut notée également dans le groupe sous intervention (16). Même si l'intervention incluait également la cessation du tabagisme, la diminution de l'incidence des maladies coronariennes fut attribuée à la réduction des niveaux de cholestérol produite par la diète (26).

La réduction des niveaux de cholestérol (13 %) et des événements coronariens (47%) était similaire à celle rapportée dans Finnish Mental Hospital Study (16 % et 50 %), bien que les diètes prescrites aient été différentes.

D'autres études de prévention primaire ont également démontré l'effet favorable de la réduction des niveaux de cholestérol sérique sur l'incidence des maladies coronariennes.

L'étude **Lipid Research Clinic Coronary Primary Prévention Trial** rapporte après 7 ans de suivi une réduction moyenne de 8.5 % dans les niveaux de cholestérol chez le groupe traité associée à 19 % de réduction des événements coronariens (26,27,28). Cette étude sera présentée plus en détail à la page 50.

En 1987, **Helsinki Heart Study** (29) avait démontré que la réduction des niveaux de cholestérol sérique par des agents hypolipémiants diminue le risque de maladies coronariennes. Dans le groupe traité par le Gemfibrozil,

il y a eu 8 % de réduction dans les niveaux de cholestérol, 10 % d'augmentation dans ceux des HDL et moins d'événements coronariens par rapport au groupe sous placebo.

La réduction des niveaux de cholestérol dans cette étude était similaire à celle rapportée dans LRC-CPPT (8.5 %), mais la diminution de l'incidence des événements coronariens était plus importante (34 % contre 19 %), ce gain supplémentaire était mis sur le compte de l'élévation des HDL (16).

Multiple Risk Factor Intervention Trial, autre étude du NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) était conduite durant la même période dans le but d'évaluer l'effet de la réduction des niveaux de cholestérol par la diète aussi bien que le contrôle de la pression sanguine et la cessation de la cigarette dans un échantillon de 12861 hommes d'âge moyen et sans maladie coronarienne évidente (16,30,31).

La différence entre les niveaux de cholestérol du groupe sous intervention et du groupe contrôle était trop petite (2 %) pour évaluer l'impact de la réduction du niveau de cholestérol sur l'incidence des maladies coronariennes (26).

La diète était réduite en acides gras saturés (8 % du total des calories), en cholestérol (250 mg par jour) aussi bien qu'en gras total (35 % du total des calories) et relativement haute en gras polyinsaturés (10 % du total des calories). La réduction attendue du cholestérol sérique était de 10 %; cependant après 6 ans de suivi la réduction atteinte était de 7.5 % seulement (32). Bien que la réduction des niveaux de cholestérol n'était pas suffisante pour évaluer l'impact sur l'incidence des événements coronariens, un niveau de cholestérol de 3.1 mmol/l était associé avec un risque plus faible de mortalité coronarienne et ce risque était augmenté dès que le niveau de cholestérol atteignait 4.7 mmol/l (16).

Larosa (7), dans une revue des études de prévention primaire, rapporte que même si la réduction du cholestérol avait un impact favorable dans la prévention des événements coronariens, elle n'avait pas souvent d'impact

sur la mortalité totale. La légère diminution notée dans la mortalité coronarienne était contre balancée par une augmentation de la mortalité à partir de cancers et d'autres causes, suggérant que la réduction du cholestérol sérique elle-même ou les agents utilisés pouvaient induire des événements fatals d'origine non cardio-vasculaire. Les résultats de l'étude de l'OMS avec le clofibrate (33) liaient la diminution des niveaux de cholestérol à l'augmentation dans la mortalité due aux cancers, principalement gastro-intestinaux et du tractus biliaire. Cependant, ceci ne devrait pas être assumé avec toutes les interventions diminuant le niveau de cholestérol sérique car il n'y a pas de preuve suffisante pour une telle généralisation (7).

L'absence d'impact de la réduction des niveaux de cholestérol sur la mortalité totale dans ces études, fut expliquée par la réduction modeste des niveaux de cholestérol sous ces interventions, au faible taux de mortalité du fait du bon état de santé des participants et à la durée relativement courte de ces études.

Par contre l'impact de la réduction des niveaux de cholestérol sur la mortalité dans des études de prévention primaire chez des individus à haut risque et traités avec de plus puissants agents hypolipémiants ou après des périodes plus longues avec de plus grandes cohortes a été rapporté récemment dans **WOSCOPS** ou **West Of Scotland Coronary Prevention Study** (34), étude en double insu avec un échantillon de 6595 hommes d'âge moyen avec de hauts niveaux de cholestérol sérique qui ont été divisés de façon aléatoire en deux groupes, l'un fut traité par la pravastatine et l'autre par placebo et suivis pour une durée moyenne de cinq ans.

Les résultats de l'étude rapportent une réduction significative de l'incidence d'infarctus du myocarde (31 % , $p < 0.001$) des décès de cause coronarienne (33 % , $p = 0.042$) et des décès de toute cause cardio-vasculaire (32 % , $p = 0.033$) (39). La réduction des niveaux des LDL était plus substantielle que celle observée dans les premières études de prévention primaire (26 % contre 8% dans LRC-CPPT et Helsinki) et en contraste avec ces études, il n'a pas été noté d'excès de décès de cause non cardio-vasculaire dans le

groupe traité et une réduction importante de la mortalité totale (22 %, $p = 0.05$) était observée dans le groupe traité. WOSCOPS est la seule étude de prévention primaire qui a montré l'aptitude d'un agent hypocholestérolémiant à réduire l'incidence des événements coronariens fatals et non fatals aussi bien que la mortalité de toute cause.

2.2 En prévention secondaire :

Dans la plupart des études de prévention secondaire réalisées dans les années 1960 –1970, la diète et / ou les médicaments avaient montré une efficacité dans la prévention des événements coronariens et de la mortalité qui leur est reliée, bien que la réduction des niveaux de cholestérol sérique n'a été que de 5 à 15 % (20,35).

La métaanalyse des premières études avait montré un déclin significatif de la morbidité et de la mortalité liée aux maladies coronariennes, mais la réduction de la mortalité totale était modeste et non significative. Ces études n'avaient pas montré d'augmentation de mortalité de cause non cardiovasculaire contrairement aux résultats des premières études de prévention primaire (20,35).

La réduction des niveaux de cholestérol atteinte par les premiers agents hypocholestérolémiants utilisés en prévention secondaire était modeste; la plus grande réduction fut notée avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) dans les grandes études récentes (20 à 40 %) (7).

Parmi les études ayant rapporté une diminution dans la mortalité totale, **Coronary Drug Project** (36) étude du NHLBI conduite entre 1966 et 1974 sur des hommes survivant d'une attaque cardiaque divisés en deux groupes, l'un de 1119 fut traité par l'acide nicotinique et l'autre de 2789 mis sous placebo. Après six ans de suivi les résultats ont montré une réduction significative dans les niveaux de cholestérol total et LDL, une élévation des niveaux des HDL et une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde chez le groupe traité. Le suivi de cette cohorte neuf ans après la fin de

l'étude a montré que la mortalité dans le groupe traité était réduite de 11 % en comparaison avec le groupe sous placebo (16,36)

Un déclin statistiquement significatif de la mortalité fut également rapporté dans **Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study** (37), étude qui a commencé en 1972 chez 555 patients âgés de moins de 70 ans ayant eu un infarctus du myocarde qui ont été divisés en deux groupes : un groupe de 279 patients traité par la combinaison clofibrate + acide nicotinique et un groupe contrôle mis sous placebo pour une durée de suivi de 5 ans. Au terme de l'étude, le niveau de cholestérol total était réduit de 13 % , les triglycérides de 19 % dans le groupe traité, cette réduction était associée à une diminution de 26 % dans la mortalité totale et de 36 % dans la mortalité causée par maladie cardiaque ischémique).

La réduction de mortalité totale était plus importante (28 %) chez les patients de plus de 60 ans et la réduction dans la mortalité due aux cardiopathies ischémiques était également plus prononcée chez les patients avec des niveaux sériques de triglycérides réduits de 30 % ou plus. Cependant, l'interprétation des résultats devrait être faite avec précaution du fait du non contrôle de l'effet placebo dans le groupe traité , l'étude n'étant pas réalisée en double aveugle, en outre 50 % des patients étaient hypertriglycéridémiques tandis que seulement 13 % étaient hypercholestérolémiques. Par conséquent c'est le degré de réduction des triglycérides et non celui du cholestérol qui pourrait être responsable (37) de la diminution des événements cardiaques ischémiques.

Dans **Oslo Diet Heart Study**, **Soybean Oil Trial** et **Low Fat Diet Trial**, des diètes hypocholestérolémiantes étaient prescrites chez le groupe traité, les participants dans ces trois études étaient des hommes recrutés après un premier infarctus et avec des niveaux de base de cholestérol sérique élevés : 7.65, 7.05 et 6.8 mmol/l. respectivement dans les trois études (38).

La réduction des niveaux de cholestérol était plus grande dans le groupe sous la diète dans les trois études (de 15 % dans Oslo Diet Heart Study et Low Fat Diet Trial à 20 % dans Soybean Oil Trial) que dans le groupe contrôle (9 %). L'incidence d'infarctus du myocarde était similaire entre le groupe sous la diète et le groupe contrôle dans Low Fat Diet Trial. Comme avec les agents hypolipémiants dans d'autres études, la diète prescrite dans Oslo Diet Heart Study s'était montrée efficace dans la réduction de la mortalité cardio-vasculaire (différence de 6.8 % entre le groupe sous la diète et le groupe contrôle), cependant une telle amélioration n'a pas été notée dans Soybean Oil Trial et les données sur les décès de cause cardio-vasculaire n'étaient pas disponibles dans Low Fat Diet Trial (39).

Comme dans d'autres études de prévention secondaire, la réduction de la mortalité totale était légère et non significative dans ces trois études (39). Ceci pourrait être relié à la diminution modérée dans les niveaux de cholestérol et par conséquent de la mortalité cardio-vasculaire. Mais avec l'application de mesures diététiques rigoureuses ou l'usage d'agents hypolipémiants ou des deux à la fois on pouvait s'attendre à une plus grande réduction dans les taux de réinfarction et de la mortalité coronarienne que celle atteinte dans les études susmentionnées.

Donc, l'efficacité de la diète, l'efficacité de l'agent hypolipémiant utilisé sur une courte période et le degré de compliance des patients à la médication aussi bien qu'à la diète, sont tous des facteurs importants pouvant expliquer le manque d'amélioration substantielle dans ces études.

Devant la remise en question de la diète hypocholestérolémiante habituelle et de son efficacité, d'autres études de prévention secondaire ont été réalisées dans le but d'évaluer l'effet – sur la mortalité cardiaque et la morbidité – de diètes différentes de celle utilisée dans Oslo Diet Heart Trial et les autres études antérieures .

Ainsi, Ornish et al.(40) rapportent dans l'étude **Lifestyle Heart Trial** réalisée entre 1988 et 1989 l'effet bénéfique et à court terme des changements soutenus dans le mode de vie sur la maladie coronarienne. Ces

changements dans le style de vie comportaient l'adoption d'une diète végétarienne faible en gras, l'arrêt de la cigarette, de l'exercice physique modéré et une stratégie de gestion du stress . Les résultats de cette étude montraient une régression globale et significative des lésions d'athérosclérose coronarienne après seulement une année suivant l'adoption de ces changements dans le mode de vie, et sans l'usage d'agents hypolipémiants. Les niveaux de lipides sériques étaient similaires à ceux vus avec des médicaments hypolipémiants. Cette étude fut l'une des premières études cliniques contrôlées et randomisées qui a montré qu'un groupe hétérogène de patients avec maladie coronarienne pouvait être motivé à faire et à soutenir de grandes modifications dans leur style de vie et en dehors de l'hôpital pour au moins une année.

Dans **Lyon Diet Heart Study**(41), entre 1988 et 1992, des patients (n = 605) âgés de moins de 70 ans survivants d'un récent infarctus du myocarde furent divisés aléatoirement en deux groupes (expérimental et contrôle) pour une durée moyenne de suivi de 27 mois.

Le groupe contrôle ne recevait aucun conseil diététique hormis les recommandations habituelles de leur médecin ou du diététicien durant l'hospitalisation tandis que le groupe expérimental était mis sous la diète méditerranéenne qui présente des vertus connues depuis la renaissance(42), diète qui s'est montrée (dans seven countries study) comme étant associée au plus faible taux de mortalité d'origine coronarienne et de mortalité globale. Cette diète se caractérise (43) par davantage de pain, de légumes et de végétaux, des fruits tous les jours, davantage de poisson, mais moins de viande de boeuf de porc et de mouton, remplacée par de la volaille; par ailleurs beurre et crème sont remplacés par une margarine à base de l'huile de canola spécialement produite pour l'étude ou par l'huile d'olive.

Les lipides rentrent dans 30% de l'apport énergétique(43)(44)(45) avec moins de 10% de l'énergie provenant d'acides gras saturés. L'apport en

acide linoléique (18:2 n-6) est réduit à 4% ou moins, celui de l'acide alpha-linolénique (18 : 3 n-3) est augmenté à 0.6 % ou plus.

Le rapport P/S (acides gras polyinsaturés / saturés) est inférieur ou égal à 0.8 (43)

Outre l'huile d'olive traditionnelle de la diète méditerranéenne, une margarine spéciale à base d'huile de canola fut produite par la compagnie française Astra-Calvé pour la durée de l'étude et fourni gratuitement aux sujets étudiés et à leur famille durant la durée de l'étude. Cette margarine avait une composition similaire à l'huile d'olive , avec 15% d'acides gras saturés, 48% d'acide oléique mais 5.4% de 18:1 trans (41). Cependant cette margarine était légèrement plus riche en acide linoléique (16.4% versus 8.6%) et en acide alphalinolénique (4.8% versus 0.6%), cet acide gras étant plus élevé au niveau sérique en Crète qu'en Hollande dans l'étude dite des sept pays (46). Par ailleurs, une consommation modérée d'alcool, essentiellement de vin rouge était recommandée ou permise avec les repas.

Au terme de l'étude et en contraste avec les autres études, il n'y a pas eu de changements dans les niveaux de cholestérol sérique (CT, LDL et HDL).

73 % de réduction (OR = 0.27, p = 0.001) était notée dans les décès de cause cardio-vasculaire et les infarctus du myocarde non fatals, 70 % de réduction (or = 0.30, p = 0.02) dans la mortalité totale. De plus cet effet protecteur de cette diète débute rapidement.

Ces effets étaient reliés aux changements dans la composition des acides gras plasmatiques (augmentation des acides gras n-3 et oléique et la diminution de l'acide linoléique).

L'effet protecteur rapide et l'absence de différence dans les niveaux de cholestérol entre les deux groupes, suggère un effet antithrombogénique ; la très faible incidence de morts subites fait suggérer la possibilité d'un effet anti arythmique additionnel. D'un autre côté, la haute teneur en antioxydants reflétée par l'augmentation significative des vitamines E et C dans le plasma chez le groupe expérimental joue possiblement un rôle important, en

consistance avec les récentes observations mettant en relation le haut apport en vitamine E et en autres vitamines antioxydants et le faible risque de maladies coronariennes (47,48) .

À la lumière de ces résultats les auteurs avaient conclu à l'efficacité de la diète méditerranéenne dans la prévention des événements coronariens et de la réduction de la mortalité chez les patients coronariens ; efficacité plus importante que celle des diètes prudentes tel que la diète de l'étape 1 du NCEP (43) utilisées antérieurement dans les études cliniques.

Bien que des variables socio-démographiques et d'autres facteurs de confusion étaient contrôlés dans l'analyse, des biais pourraient résulter du design de l'étude qui était uniquement en simple aveugle, les patients étaient avisés qu'ils allaient suivre une diète spécifique et donc l'effet placebo pourrait augmenter l'effet bénéfique. Cependant, à part des études dans des populations institutionnalisées tel que les institutions des vétérans (23) et des hôpitaux pour malades mentaux (25), il est presque impossible d'atteindre le double aveugle dans les études diététiques (24).

Le fait que la diète du groupe contrôle soit évaluée seulement à la fin de l'étude rend difficile la comparaison des apports en nutriments avec ceux du groupe expérimental durant les cinq années de suivi.

Néanmoins, les résultats de cette étude de prévention secondaire indiquent que la diète seule sans aucun traitement médicamenteux peut réduire substantiellement les événements coronariens fatals et non fatals aussi bien que la mortalité totale. Cette réduction a été rapportée dans d'autres études chez des patients coronariens. Cependant, ces études avaient utilisé des agents hypocholestérolémiants à la place de la diète et pour de plus longues périodes de suivi.

Les deux études suivantes utilisent comme agents hypolipémiants des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, nouvelle classe d'hypocholestérolémiants, découverte ayant mérité le prix Nobel de médecine. Lovastatine, pravastatine, simvastatine, atorvastatine, fuvastatine et cerivastatine sont les six inhibiteurs de la HMG-CoA réductase actuellement disponibles au Canada (49). Ces molécules diffèrent dans leur structure, mais une composante de cette structure est un analogue de l'hydroxy méthyl glutaryl - coenzyme A (HMG- CoA), cet analogue est converti en acide mévalonique sous l'action de la HMG-CoA réductase (étape importante dans la biosynthèse du cholestérol). Le mode d'action des statines est une inhibition compétitive de la HMG-CoA réductase (50), ce qui limite la formation de tous les produits métaboliques de l'acide mévalonique (cholestérol, dolichol, ubiquinone et isopentyl adénine).

L'augmentation de l'expression des récepteurs cellulaires de surface spécifiques aux LDL serait un des mécanismes d'action essentiels de ces agents. dans la diminution des LDL circulants; l'expression de ces récepteurs est inversement relié au niveau de cholestérol dans la cellule. Donc, la limitation de la synthèse de cholestérol diminue ses concentrations cellulaires ce qui stimule l'expression des récepteurs LDL. Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase augmentent la synthèse de l'ARN messager pour les récepteurs LDL dans le foie et de ce fait augmentent le nombre de récepteurs exprimés sur la surface des cellules hépatiques (51).

L'abondance de groupements hydroxyl dans les statines confère un certain degré de solubilité à la molécule (52). La majorité sont métabolisés par le foie via le système de cytochrome P540 3A4 et 2C9. Leur demi-vie est courte mais du fait de la présence de métabolites actifs, la plupart des statines sont efficaces lorsqu'elles sont administrés une fois par jour. Les statines sont excrétées principalement par voie biliaire après transformation hépatique, et en partie par le rein (49).

À côté de leurs propriétés hypolipémiantes, les statines ont d'autres propriétés dites pleiotrope: elles améliorent la fonction endothéliale, réduisent

l'agrégation plaquettaire, augmentent l'activité de l'oxyde nitrique synthétase endothéliale, en plus elles possèdent des propriétés antioxydantes, antiinflammatoires et de stabilisation de la plaque athéromateuse (53). Certaines de ces propriétés sont des propriétés de classe ; d'autres sont des caractéristiques de certaines molécules.

L'efficacité relative de ces agents pour diminuer les lipides sériques a été étudié dans l'étude CURVE (54), où l'atorvastatine était la molécule la plus puissante, 40 mg diminuant le taux de LDL de 51%, alors que la fluvastatine était la molécule la moins puissante, diminuant le taux de LDL sérique de 23% seulement. La pravastatine inhibiteur de la HMG-CoA réductase utilisé dans les études CARE et WOSCOPS diminue le LDL de 34%, 40 mg de simvastatine, autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase utilisé dans l'étude 4S diminuant les LDL sériques de 41%.

Des effets secondaires rares (myopathie, neuropathie périphérique, rash, insomnie, hépatotoxicité) sont signalés chez moins de 1 % des patients ayant reçu des doses élevées (49).

4S ou **Scandinavian Simvastatin Survival Study** (55)(56)(57) fut la première à démontrer clairement une réduction de la mortalité totale avec un agent hypolipémiant (simvastatine). En 1987 des patients avec des niveaux de cholestérol sérique compris entre 5.5 et 8 mmol /l, ayant présenté antérieurement une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde ont été mis sous une diète hypocholestérolémiante et ensuite divisés aléatoirement en deux groupes ; l'un était mis sous traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (la simvastatine) et l'autre était mis sous placebo. Après une durée de suivi de 5.4 ans, le niveau de cholestérol total du groupe traité a été réduit de 25 %, celui des LDL de 35 % et celui des HDL était augmenté de 8%, avec un risque relatif de décès de 0.70 ($p = 0.0003$), de décès coronariens 0.58 ($p < 0.00001$) et des événements coronariens majeurs 0.66 ($p < 0.0001$).

La réduction des niveaux de cholestérol dans les toutes premières études n'avait pas conduit à une diminution significative dans la mortalité totale. La réduction des décès coronariens était contrebalancée par une augmentation de la mortalité de cause non cardio-vasculaire, ceci n'était pas observé dans l'étude **4S** malgré la réduction importante des niveaux des LDL. Cependant, l'homogénéité de l'échantillon pouvait être mise en question du fait que les critères d'inclusion dans l'étude pour les niveaux de cholestérol étaient très larges allant des valeurs "normales" de cholestérol sérique (5.5 mmol/l) à des valeurs très élevées (8 mmol/l).

La réduction de la mortalité totale, des événements coronariens (fatals et non fatals) sous un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase fut rapportée par Furberg et al. (58) à partir de données des études **PLAC I** et **II**. L'usage de la pravastatine chez 559 coronariens avec des niveaux des LDL modérément élevés (3.36 – 4.9 mmol/l) était associé à 55 % de diminution dans l'incidence d'événements coronariens ($p = 0.0014$) après trois années de suivi, la majorité de ces événements étaient des infarctus du myocarde non fatals. 40 % de différence était notée également dans la mortalité totale entre le groupe placebo et le groupe traité ; cependant cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0.31$) du fait que la taille de l'échantillon étudié était trop petite pour déterminer clairement l'effet de la pravastatine sur la mortalité coronarienne et de toute cause. La réduction dans l'incidence des événements coronariens (combinaison d'infarctus non fatals et de mortalité coronarienne) était substantiellement plus importante dans **PLAC I** et **PLAC II** que celle atteinte dans les toutes premières études, mais similaire à l'étude **4S**. Ceci était probablement dû à l'utilisation des statines qui sont de puissants agents hypocholestérolémiants dans les trois études.

Tout récemment **CARE** ou **Cholesterol And Recurrent Events** (59) une autre étude de prévention secondaire randomisée en double aveugle était mise en oeuvre pour démontrer le bénéfice du traitement

hypocholestérolémiant chez des patients coronariens avec des niveaux "normaux" de cholestérol plasmatique .

4159 patients âgés de 21 à 75 ans ayant survécu à un infarctus du myocarde avec des niveaux sériques de cholestérol total de 5.4 mmol/l en moyenne, de LDL entre 3 et 4.5 mmol/l ont été divisés en deux groupes suivant la même diète, mais l'un a été mis sous un traitement par la pravastatine et l'autre sous placebo pour une durée de suivi moyenne de 5 ans.

Une diminution dans le risque de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès de cause coronarienne de 24 % ($p = 0.002$), une réduction de 25 % ($p = 0.007$) du risque d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal a été notée dans le groupe traité (59). En contraste avec 4S et malgré la diminution importante dans les niveaux de cholestérol total et des LDL (28 % et 32 % respectivement), la réduction de la mortalité coronarienne (19 %, $p > 0.05$) par le traitement et la réduction de la mortalité totale (10 %, $p = 0.10$) n'étaient pas significatives. Le nombre élevé de revascularisation myocardique dans CARE avant la randomisation peut expliquer ces différences. Cependant la population étudiée dans 4S était différente, les patients avaient des niveaux de cholestérol plus élevés, certains avaient subi une procédure de revascularisation (8%) dans 4S contre 55% dans CARE. La revascularisation myocardique étant donc beaucoup plus systématique dans l'étude CARE que dans l'étude 4S

Les études de prévention secondaire discutées plus haut ont démontré que la réduction des niveaux de cholestérol et des LDL et l'augmentation des HDL diminue le risque d'événements coronariens aussi bien que la mortalité coronarienne, de même que la mortalité et ce à l'intérieur de périodes de suivi courtes (2 ans), ou relativement plus longues (5 – 6 ans) . Cependant dans d'autres études antérieures, il n'y a pas eu d'amélioration avec les thérapies hypolipémiantes sur la mortalité totale.

Dans une méta analyse de 42 études randomisées, Holme (60), rapporte une relation dose réponse significative entre le pourcentage de réduction dans les niveaux de cholestérol et la diminution de la mortalité coronarienne aussi bien que de la mortalité totale. Les études impliquant les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou statines (pravastatine, simvastatine) avaient montré le plus grand effet sur la mortalité coronarienne et totale comparées aux études avec d'autres agents à l'exception des études impliquant des hormones.

La réduction des niveaux de cholestérol variait entre 7 % et 14 % dans l'étude impliquant le colfibrate et entre 21 % et 33 % dans les études impliquant les statines. Ainsi les statines ont démontré comme attendu une réduction plus prononcée des niveaux de cholestérol . Et le risque d'incidence de maladie coronarienne était décroissant selon que les patients étaient sous la diète, traités par le colfibrate ou par les statines.

Pour estimer par combien et à quelle rapidité une réduction donnée dans les concentrations de cholestérol sérique pouvait diminuer le risque de cardiopathies ischémiques, Law et al (61) rapportent dans une analyse de 10 grandes études de cohortes , de trois études internationales (écologiques) et de 28 études randomisées; que la réduction des niveaux de cholestérol sérique entraîne une réduction substantielle d'événements ischémiques; les bénéfices de la réduction sont liés à l'âge : une réduction de 10% du cholestérol sérique résulte en une diminution de 50% des cardiopathies ischémiques à l'âge de 40 ans, 40% à 50 , 30% à 60 ans et 20% à 70 ans. Le bénéfice peut être réalisé rapidement, la plus grande partie après deux ans et le maximum après 5 ans .

L'impact de la réduction des niveaux de cholestérol sérique sur l'espérance de vie est rapporté par certains auteurs. Dans une étude visant l'évaluation des bénéfices tirés des modifications diététiques et de l'arrêt du tabagisme sur l'espérance de vie de la population adulte nord américaine Grover et

al.(62) rapportent que les estimations du NHANES II actuelles de l'apport journalier en gras saturés et en cholestérol sont de 11.7 % à 13.5 % de l'apport calorique total et 240 mg à 451 mg respectivement. Si tous les adultes avaient à suivre la diète I les auteurs estiment une réduction du cholestérol total de 0.45 mmol/l (17.4mg /dl) à 0.55 mmol/l (21 mg /dl) pour l'homme et de 0.12 mmol/l (4.6 mg /dl) à 0.18 mmol/l (7.0 mg /dl)chez la femme. Les restrictions diététiques de la diète II réduirait les niveaux de cholestérol de 0.66 mmol/l (25.6 mg/dl) à 0.75 mmol/l (29.1 mg/dl) chez l'homme et 0.26 mmol/l (10.0 mg/dl) à 0.55 mmol/l (21.4 mg /dl) chez la femme.

Chez l'homme, en se basant sur l'actuel profil de risque de maladie coronarienne au Canada, l'espérance de vie estimée pour les sujets âgés de 30 à 39 ans était de 74.25 ans avec une augmentation de l'espérance de vie de 0.28 année suivant la diète I.

L'espérance de vie additionnelle associée aux modifications diététiques était inversement reliée à l'âge où ces modifications sont introduites. Parmi ceux âgés de 70 à 74 ans la présente espérance de vie de 82.11 ans serait augmentée seulement par 0.03 année. Les bénéfices estimés chez les femmes étaient substantiellement plus faibles que ceux prévus chez l'homme.

Bien que les bénéfices individuels des modifications diététiques sont faibles, les bénéfices chez la population paraissent imposants étant donné le nombre des individus à risque; utilisant les données du recensement de 1986, les auteurs estiment qu'il y a 12 350 170 canadiens adultes âgés entre 30 et 74 ans, les données de santé Canada suggèrent que 698 772 ont une maladie cardiaque. Si les 11 651 398 canadiens à risque de maladie coronarienne suivaient la diète I, ceci pourrait retarder la survenue des maladies coronariennes et il en résulterait 438 629 personne-année de vie sauvée. La majorité (77 %) de ces bénéfices surviendrait parmi les hommes âgés de 30 à 59 ans où 338 671 personne-année de vie pouvait être sauvées durant la

vie de cette population. L'adhérence à une diète II sauverait, 683 146 personne-année de vie et 456 939 (67%) parmi les hommes de 30 à 59 ans. Ce modèle de prévention prévoit 0.37 à 3.55 mois de vie sauvée ou gagnée pour l'homme et 0.16 à 0.66 mois de vie sauvés pour la femme suivant la diète I.

Une analyse similaire par Taylor et al.(63) rapporte que les changements dans l'espérance de vie suite à 6.7 % de réduction dans le cholestérol sérique se situent entre 0.1 à 3 mois pour les Américains "à faible risque" et 0.6 à 12 mois pour les individus "à haut risque".

Une autre analyse par Browner et al (64) estiment que par la réduction des facteurs de risque de maladies coronariennes, l'augmentation de l'espérance de vie serait de deux mois chez la femme et de trois mois chez l'homme suivant une diète faible en gras qui réduit le cholestérol total sérique par approximativement 0.5 mmol/l (20 mg/dl).

Tsevat et al. (65) estiment que réduire le cholestérol sérique par 0.26 mmol/l (10 mg /dl) à 0.52 mmol/l (20 mg /dl) augmenterait l'espérance de vie de 0.2 à 0.4 année chez l'homme et de 0.2 à 0.3 année chez la femme.

Cependant, des études (66,67) rapportent que de très faibles niveaux de cholestérol sériques seraient associés avec l'augmentation de risque de mortalité non liée aux maladies coronariennes, ces études suggèrent donc que les bénéfices tirés de la réduction des niveaux de cholestérol sérique pouvaient être atténués par une augmentation de décès à partir de causes non coronariennes pour des raisons qui demeurent non claires.

Prises individuellement, ces études avaient démontré l'effet favorable sur la prévention de l'infarctus cardiaque mais n'avaient pas démontré d'effets favorables sur la mortalité totale (67), à l'exception de l'étude World Health Organisation Study (32,68) laquelle a démontré un excès de mortalité secondaire à des cancers gastro- intestinaux.

Dans la méta-analyse de ces études, les bénéfices sur la mortalité de toutes causes n'ont pu être démontrés (7). Le léger déclin démontré dans la

mortalité coronarienne est contrebalancé par l'augmentation de mortalité due aux cancers et aux causes non cardio-vasculaires. Ceci avait mené à des spéculations sur le fait si c'est la réduction du cholestérol en soi ou si ce sont les médicaments utilisés dans ces études incluant les séquestrants d'acides biliaires (clofibrate et gemfibrozil) par leur toxicité intrinsèque qui sont responsable des événements non cardio-vasculaire mortels (67).

S'il existe une association causale entre des niveaux de cholestérol très bas et la mortalité non cardio-vasculaire, les stratégies destinées à réduire les niveaux de cholestérol pourrait augmenter le risque de mortalité non cardio-vasculaire; le déclin actuel dans la mortalité cardio-vasculaire qui semble être attribuable à la réduction des niveaux de cholestérol sérique, était associée à une diminution et non pas à une augmentation de la mortalité non cardio-vasculaire (7). Il est possible que des changements métaboliques défavorables qui prédisposent les personnes à d'autres maladies, peuvent résulter de certaines modifications diététiques dont résulte une diminution du cholestérol.

À la lumière des différentes études, des lignes directrices pour la détection, l'évaluation et le traitement des hauts niveaux de cholestérol sérique et les désordres lipoprotéïques qui leur sont associés étaient établis dans la plupart des pays occidentaux, incluant les États Unis à travers "the National Cholesterol Education Program" (69) et la communauté européenne à travers " the European Atherosclerosis Society "(70) .

Ces lignes directrices largement répandues discutées et acceptées dans la pratique clinique (71) avaient cependant soulevé des commentaires considérables. Certaines critiques, particulièrement aux États Unis trouvaient ces recommandations insuffisamment agressives, d'autres mettaient en question leur efficacité dans le dépistage d'individus à haut risque de maladie coronarienne (72). Les critiques avaient également indiqué que les présentes lignes directrices ne portent pas beaucoup d'emphase sur le traitement des patients avec des niveaux de HDL cholestérol bas et sur le traitement des

patients avec maladie bien établie (73,74) et que les résultats des études ne pouvaient pas être extrapolés aux patients plus jeunes, aux femmes et aux sujets plus âgés, du fait que la majorité des études sur la réduction des niveaux de cholestérol étaient menées auprès d'hommes d'âge moyen (75). De telles considérations avaient mené à l'adoption de lignes directrices plus conservatrices que celles du NCEP et du EAS

Certaines questions se posent sur l'efficacité de ces lignes directrices des stratégies de prévention à utiliser pour l'approche clinique ciblée sur des sujets à haut risque versus une approche sur la population globale (76) pour obtenir une réduction suffisante des niveaux de cholestérol pour avoir un impact sur le risque de la maladie coronarienne. L'approche des patients à haut risque défend la diète hypocholestérolémiante comme intervention thérapeutique primaire pour des patients à haut risque de développement ou de progression de la maladie coronarienne (77). Cette approche met l'accent sur un "counseling" diététique individualisé et intensif, avec un suivi, un renforcement et une évaluation de l'acceptation et l'adhérence à la diète sur le long terme.

Le consensus canadien (78) récemment publié dévoile une stratégie axée sur le nombre de facteurs de risque, le but du traitement était plus strict lorsque le nombre de facteurs augmente.

L'approche plus générale visant la population globale met l'accent sur les médias, comme la télévision, la radio et le matériel écrit pour disséminer l'information générale sur la manière dont les habitudes alimentaires communes et le choix de la catégorie des aliments pouvaient être modifiés (79). Le message sur les diètes hypocholestérolémiantes est renforcé dans les médias sur les places commerciales et l'acceptation de la diète est évaluée par la consommation globale des aliments visés.

Il est regrettable que la diète méditerranéenne, si efficace pour diminuer les événements coronariens ne soit pas enseignée et disséminée de façon plus systématique.

3. Références

1. Levine GN, Kaeney JF, Vita JA.
Cholesterol reduction in cardiovascular disease, clinical benefits and possible mechanism.
N Engl J Med Feb 23, 1995, 512-521.
2. Muller C.
Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med Scand suppl 1938 ; 89 : 75-84
3. Thannhauser SJ, Magendantz H.
The different clinical group of xanthomatous disease : a clinical physiological study of 22 cases.
Ann Intern Med 1938;11 :1662-746
4. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM.
Serum cholesterol, lipoprotein, and the risk of coronary heart disease.
Ann Intern Med. 1971; 74 :1-12
5. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doleszn KM, Folsom AR, lackburn H, Luepker RV for the Minnesota heart survey Investigators.
Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality , morbidity medical care, and risk factors.
N Engl J Med 1996; 334 : 884-90.
6. Gotto AM, Farmer JA.
Risk factors for coronary artery disease. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders Company, 1988 : 1153-90
7. LaRosa JC.
Cholesterol lowering, low cholesterol, and mortality. Am J Cardiol 1993;72 :776-786
8. Holm I.
Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials :use of meta-analysis.
Br Heart J 1993; 69 (suppl) S42-S47.
9. Davies MJ, Krikler DM, Katz D.
Atherosclerosis : inhibition or regression as therapeutic possibilities.
Br Heart J 1991; 65 :302-310

10. Lipid Research Clinics program group.
The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Results.
JAMA 1984;251 :351-374
11. Heart and Stoke Fondation of Canada : cardiovascular disease in
Canada. Ottawa, Canada 1993
12. Masleey SC.
Dietary therapy for preventing and treating coronary artery disease.
American Family Physician 57(6):1299-1306,1307-9.1998 Mar15
13. Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. Multiple
Risk Factor Intervention Trial. Risk factors changes and mortality results
JAMA 1982; 1465-1477
14. Daida H and Rottke TE.
The epidemiology of coronary heart disease.
Cardiac Rehabilitation : Part I, 1995 ;6 (11) :15-35.
15. Yusuf S, Anand S.
Cost of prevention, the case of lipid lowering.
Circulation 1996;93 :1774-76
16. Gotto AM, LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW,
Clarkson TB, Hay JW, Goodman DS.
The cholesterol Fact. A summary of the evidence relating dietary fats,
serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the
American Heart Association and the National Heart, Lung And Blood
Institute.
Circulation 1990; 81(5) :1721-33.
17. Anderson KM, Castelli WP, Levy D.
Cholesterol and mortality : 30 years of follow-up from the Framingham
Study.
JAMA 1987; 257 :2176-82.
18. Rose G, Hamilton PJS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ.
Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease.
Lancet 1977;1 :105-9.
19. Keys A, Aravanis C, Van Buchem FSP et al.
The diet and all causes death rate in Seven Countries Study.
Lancet 1981;2 : 58 -61.

20. Marmot M, Syme SL, Kagan A.
Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors.
Am J Epidemiol 1975; 58-61.
21. Shekell RB, Shryock AM, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, Raynor WJ.
Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease.
N Engl J Med 1981; 304 : 65-70.
22. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, Lozy M, Bourke G, Daly L, Graham I, Hickey N, Mulcahy R, Kevaney J.
Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet Heart Study.
N Engl J Med 1985;312 : 811-18.
23. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu U.
A controlled clinical trial of diet high in unsaturated fat.
Circulation 1969;25(1) :1 – 63.
24. Legault Christiane .
Perceived health status, dietary adherence and coronary heart disease.
Thèse de maîtrise, Université de Montréal 1997
25. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Elosus R, Paavilaine E.
Dietary prevention of coronary heart disease :The Finnish Mental Hospital Study.
Int J Epidemiol 1979; 8 (2) :99-118.26.
26. Lipid Research Clinics Program II.
The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.
JAMA 1984; 251 : 365-74
27. Lipid Research Clinics Program.
The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease.
JAMA 1984;251 : 351-64.
28. Canadian Consensus Conference on Cholesterol: Final report. The Canadian Consensus Conference on the Prevention of Heart and Vascular Disease by Altering Serum cholesterol and Lipoprotein Risk Factors.
Canadian Medical Association Journal 1988 : 8p.

29. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Kaskinen P, Manninen V.
Helsinki Heart Study : Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia : safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.
N Engl J Med 1987; 317 : 1237- 45.
30. Buchwald H, Fitch L, Moore RB.
Overview of randomized clinical trials of lipid intervention for atherosclerotic cardiovascular disease.
Controlled Clinical Trial 1982; 3 : 271-83.
31. Mandriota R, Bunkers B, Wilcox ME.
Nutrition intervention strategies in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).
JAMA 1980; 77 : 138-40.
32. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lon E
Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes : an update of randomly allocated, controlled trials.
Journal of hypertension 1993; 11 (suppl. 4) :561-573
33. Report from committee of principal investigators . A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate.
Br Heart J 1978;40:069-1118
34. Shepherd J, Gobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ .
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.
N Engl J Med 1995; 333 :1301-7
35. LaRosa JC.
Undersolved issues in early trials of cholesterol lowering.
Am J Cardiol 1995; 76 :5C-9C.
36. The Coronary Drug Project Research group. Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231 : 360-81
37. Carlson LA, Rosenhamer G, Stemmerman GN, Chyou PH, Kagana A, ?
Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease. Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid.
Acta Med Scand 1988;223 :405-18

38. Denke MA,
Cholesterol-lowering diet. A review of the evidence.
Arch Intern Med 1995; 155 :17-26
39. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM.
The value of lowering cholesterol after myocardial infarction.
N Engl J Med 1990;323 : 1112-19
40. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA
McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.
Can lifestyle reverse coronary heart disease ? The Lifestyle Heart Trial.
Lancet 1990 ; 336 :129-33
41. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaut D,
Guidollet J, Touboul P, Delaye J.
Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet for prevention of coronary
heart disease.
Lancet 1994; 343 :1454-59.
42. Harber B.
The mediterranean diet a view of history
Am J Clin nut 1997;66(suppl) 1053S-7S
43. Renaud S, deLorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquart F, Mamelle N,
Martin JL, Monjautd D, Salen P, Toubol P.
Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. Am
J Clin Nutr 1995; 61 (suppl) :1360S-7S.
44. Oliver MF.
It's more important to increase the intake of insaturated fats than to
increase the intake of saturated fats : evidence from clinical trials relating
to ischemic heart disease
Am J Clin Nut 1997;66(suppl) : 980S-6S
45. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaut I, Touboul P,
Delaye J.
Effect of mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular
complications in patient with coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1996;28 : 1103-8
46. Sandker GN, Kromhout D, Aravanis C et al.
serum cholesterol ester fatty acids and their relation with serum lipids in
elderly men in Crete and the Netherlands
Eur J Clin Nutr 1993;47 :201 - 08

47. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Golditz GA, Willet W
Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men .
N Engl J Med 1993;328 : 1450-6.
48. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet W
Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women
N Engl J Med 1993 ; 328 : 1444-9.
49. Knopp RH.
Drug treatment of lipid disorders
N Engl J med 1999;341 :498-510
50. Davignon J, Montigny M, Dufour R
HMG-CoA reductase inhibitors : a look back and look ahead
Can J Cardiol 1992;8 :843-64
51. Grundy SM.
HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia
N Engl J Med 1988; 319 : 24-33
52. Wilson TW.
The clinical relevance of pharmacological and pharmacokinetic difference
among statins.
HMG-CoA reductase inhibitors, a Canadian consensus for today,
1999, Snell Medical communication Inc. p 7
53. Davignon J.
The emerging role of statines beyond lipid lowering,
HMG-CoA reductase inhibitors, a Canadian consensus for today,
1999, Snell Medical communication Inc. p 23
54. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninhake D, for the CURVES
investigators.
Comparative dose efficacy study of atrovastatin versus simvastatin,
pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with
hypercholesterolemia (the CURVES study)
Am J Cardiol 1998; 81 : 582-587
55. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.
Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival
Study of patients with stable angina and/or a previous myocardial
infarction.
Am J Cardiol 1993;71 :328 :1444-9.
56. Kjekshus J, Pederson T. For the Scandinavian Simvastatin Survival study
Reducing the Risk of Coronary Events : Evidence from the Scandinavian
Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995;76 : 64C-68C.

57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.
Randomised trial of cholesterol lowering in patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin survival Study (4S).
Lancet 1994 ;344 :1383-89
58. Furberg CD, Pitt B, Byington RP, Park JS, McGovern ME for the PLAC and PLAC II Investigators.
Reduction in Coronary Events During Treatment with Pravastatin. Am J Cardiol 1995; 76 : 60C-63C.
59. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau J, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Chuan-Chuan Wun, Davis BR and Braunwald E .
The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average Cholesterol levels.
N Engl J Med 1996;335 :1001-9.
60. Holme I.
Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality.
Am J Cardiol 1995; 76 :10C-17C.
61. Law MR , Wald NJ, Tompson SG.
By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease.
BMJ 1994;308 :367-73
62. Grover S, Gray-Donald K, Joseph L, Abrahamowicz M, Goupal L.
Life expectancy following dietary modification or smoking cessation.
Arch Intern Med 1994;154 :1697-1704
63. Taylor WC, Pass TM, Sheperd DS, Komaroff AL.
Cholesterol reduction and life expectancy : a model incorporating multirisk factors.
Ann Intern Med 1987 ;106 : 605-614
64. Brower WS, Westenhouse JA.
What if Americans ate less fat ? a quantitative estimate of the effect on mortality.
JAMA 1991 ;265 : 3285-3291
65. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson ANA, Goldman L.
Expected gain in life expectancy from various coronary heart disease modification.
Circulation 1991;83 : 1194-120165 .

66. Stemmerman GN, Chyou PH, Kagana A, Nomura AMY, Yano K.
Serum cholesterol and mortality among Japanese-American men : The Honolulu (Hawaii) Herat Program.
Arch Intern Med 1991; 151 : 969-972
67. Muldon MF, Manuck SB, Matthews KA.
Lowering cholesterol concentrations and mortality :a quantitative review of primary prevention trials.
BMJ 1990; 301 : 309-314.
68. Committee of Principal Investigators.WHO cooperative trial in primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol : final mortality follow-up.
Lancet 1984;2 : 600-604
69. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult.
Arch Intern Med 1988; 148 : 36-69.
70. Study Group, European Atherosclerosis society. The recognition and management of hyperlipidemia in adult. A policy statment of the European Atherosclerosis Society.
Eur Heart J 1988; 9 : 571-600.
71. Schucker B, Wittes JT, Santanello NC, Weber SJ, McGodrich D, Donato K, Levy A, Rifkind BM.
Changes in cholesterol awareness and action.
Arch Inten Med 1991; 151 : 666-673.
72. Bush TL, Riedel D.
Screening for total cholesterol. Do the National Program's recommendations detect individual at high risk of coronary heart disease?
Circulation 1991; 83 :1287-1293.
73. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM.
The value of lowering cholesterol after myocardial infarction.
N Engl J Med 1990; 323 :1112-1119.
74. LaRosa JC, Cleeman JI.
Cholesterol lowering as treatment for established coronary heart disease.
Circulation 1992; 85 : 1229-1235.

75. Oliver MF.
Cholesterol and coronary disease : outstanding questions.
Cardio-vasc Drugs ther 1992;6 :
76. Denke MA
Cholesterol lowering diet, a review of the evidence.
Arch Intern Med. 1995;155 :17-26
77. The Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection , evaluation , and treatment of high blood cholesterol in adult (adult treatment Panel II).
JAMA.1993; 269 : 3015-3023
78. Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Genest J, Langner N for the Dyslipidemia Working Group of Health. Rational for and outline of the recommendations of the Working Group on Hypercholesterolemia and other Dyslipidemia : Interim report .
Can J Cardiol 1998; 14 (suppl A) :17A-21A
79. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on population strategies for blood cholesterol reduction . Bethesda Md : National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health; November 1990.
Publication NIH 90-3046

II- Premier article soumis pour publication

Impact on life expectancy of the diet in primary and secondary prevention of Coronary Heart Disease

Authors :

Abdelouahed Naslafkih, MD, MSc. Student, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec.

François Sestier, MD, PhD, FACC, Associate professor, Department of Nutrition and Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec.

Brief title : Diet and life expectancy

Address for correspondence :

Dr François Sestier , Cardiologie Recherche, CHUM, Campus Notre-Dame. GR-1476, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Québec , Canada H2L 4M1

Key words : Diet - Hyperlipidemia – Coronary heart disease – Mortality - life expectancy

Introduction

La relation entre les habitudes diététiques, le cholestérol sérique et l'incidence des maladies coronariennes a été signalée dans les études épidémiologiques depuis plusieurs années (1)(2).

D'autres études ont démontré qu'outre la diète, l'étiologie des maladies coronarienne est multifactorielle : les facteurs de risque principaux ont été bien isolés par l'étude de Framingham (3).

L'efficacité des diètes faibles en graisses dans la réduction des niveaux de cholestérol sérique a été rapportée dans plusieurs études de prévention primaire(4)(5) et l'impact de la diète contrôlée pour diminuer la mortalité en prévention secondaire chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde a été rapportée par plusieurs auteurs(7)(8)(9)(10).

Les modifications diététiques peuvent améliorer de façon marquée le pronostic d'hommes ayant présenté un infarctus du myocarde, particulièrement chez les sujets de moins de 45 ans (11). Les modifications du mode de vie pourraient entraîner la régression de l'athérosclérose coronarienne même sévère après seulement un an (12).

Parmi les grandes études impliquant la diète, nous avons sélectionné deux études de prévention primaire : MRFIT(13) et LRC-CPPT (14) et deux études de prévention secondaire : ODHS (15) et LDHS (16). Dans le but de vérifier l'impact de la diète sur la mortalité globale et de traduire cet impact en termes actuariaux, nous avons comparé la mortalité des groupes étudiés dans ces études à la mortalité prévue par les tables de mortalité.

MRFIT ou Multiple Risk Factor Intervention Trial (13) a été conduite dans 22 centres cliniques aux États-Unis de 1973 à 1982 auprès de 12866 hommes sans antécédents coronariens, mais à haut risque du fait de la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque, dans le but de tester si la réduction du cholestérol sérique élevé, le contrôle de la pression sanguine diastolique et l'arrêt de la cigarette pouvaient réduire la mortalité coronarienne (17).

LRC-CPPT ou Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (14) est une étude multicentrique à double insu faite dans le but de tester l'efficacité de la réduction des niveaux de cholestérol sérique sur la diminution du risque de maladies coronariennes chez des hommes d'âge moyen , asymptomatiques mais hypercholestérolémiques.

ODHS ou Oslo Diet Heart Study (15) fut une étude de prévention secondaire pour tester l'effet sur la réduction des niveaux de cholestérol sérique par les moyens diététiques chez des hommes survivant à un infarctus du myocarde après cinq ans de suivi et sur la mortalité de ces patients après 11 ans de suivi.

LDHS ou Lyon Diet Heart Study (16) est une étude de prévention secondaire qui compare les effets de la diète méditerranéenne à la diète prudente usuelle chez 605 patients ayant présenté un infarctus du myocarde et qui ont été divisés aléatoirement en deux groupes, l'un soumis à la diète méditerranéenne et l'autre à la diète usuelle.

La méthode employée comparera la mortalité observée dans le groupe soumis à l'intervention diététique et le groupe contrôle à celle prévue, donnée par la table de mortalité correspondant chronologiquement à la période de l'étude.

Cette méthodologie permettra une double analyse : d'une part, la comparaison entre la mortalité dans le groupe contrôle et la population normale permettra d'établir le lien entre l'excès de mortalité liée à la présence de facteurs de risque de la maladie coronarienne ou l'association des deux. D'autre part, la comparaison de la mortalité dans le groupe sous intervention et dans la population normale permettra de cerner l'impact réel des différentes interventions sur la mortalité excessive liée aux facteurs de risque ou à la maladie coronarienne.

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

MRFIT (13) est une étude de prévention primaire qui avait pour but de tester l'effet d'un programme d'intervention multifactorielle sur la mortalité due aux maladies coronariennes.

12866 hommes âgés de 35 à 57 ans (moyenne d'âge 46 ans) sans antécédents de maladie coronarienne, mais à haut risque du fait de la présence de facteurs de risque (tabagisme, hypertension artérielle et cholestérol sérique élevé) ont été divisés aléatoirement en deux groupes : un groupe de 6428 a été soumis à un programme spécial d'intervention (SI) dont l'objectif visait l'arrêt de la cigarette, la réduction des niveaux de cholestérol sérique par des mesures diététiques et le contrôle de l'hypertension artérielle et un autre groupe de 6438 hommes a été référé aux sources habituelles des soins de santé dans la communauté (UC), avec une durée de suivi de 7 ans (17) pour être étendu par la suite à 10.5 ans (18).

1.1 L'intervention nutritionnelle consistait en la modification des habitudes alimentaires (17) plutôt qu'en une diète structurée (19). Les participants ont été encouragés à introduire des changements permanents dans leurs habitudes alimentaires, impliquant une réduction substantielle dans l'apport en gras saturés (à moins de 10 % de l'apport calorique, et ramené à moins de 8 %), en cholestérol (à moins de 250 mg /jour), une réduction modérée en gras total et une augmentation dans l'apport en gras polyinsaturés à 10 % de l'apport calorique.

1.2 Données de l'étude :

L'objectif de l'intervention fut d'obtenir une réduction adéquate des trois facteurs majeurs de risque de la maladie coronarienne. Des différences statistiquement significatives entre le groupe sous intervention et le groupe témoin ont été observées pour chacun de ces facteurs.

Le niveau moyen de cholestérol plasmatique de 6.57 mmol /l à l'entrée a été réduit de 4 % à deux ans, de 5 % à quatre ans et de 5% après 10 ans de suivi dans le groupe sous intervention. Ces réductions étaient respectivement de 1 %, 2 % et 3 % dans le groupe contrôle.

Le pourcentage des fumeurs, similaire entre les deux groupes à l'entrée dans l'étude (63.8 % et 63.5 %) a diminué de près de moitié dans le groupe sous intervention (31.1 %) et de près du tiers dans le groupe contrôle (45.3 %) après 10 ans de suivi.

Après une période de suivi de sept ans, 260 décès ont été notés dans le groupe témoin (UC) dont 124 attribués à des causes cardio-vasculaires (incluant les maladies coronariennes), et 256 décès dans le groupe sous intervention (SI) dont 138 attribués à des maladies cardio-vasculaires (incluant 115 décès d'origine coronarienne). La mortalité coronarienne et cardio-vasculaire était moindre de 7.1 % et 4.7 % respectivement dans le groupe sous intervention, comparée au groupe témoin tandis que les taux de mortalité de toute cause était 2.1 % plus élevés dans le groupe sous intervention. Le nombre de décès de causes non cardio-vasculaire était similaire dans les deux groupes (116 dans le groupe SI versus 109 dans le groupe UC).

À l'extension du suivi de mortalité sur une durée moyenne de 10.5 ans, le nombre de décès de cause coronarienne était de 202 dans le groupe SI et 226 dans le groupe UC montre soit une différence relative de 10.6 % ($p = 0.12$); approximativement 57 % de ces décès étaient codés infarctus aigus du myocarde et pour lesquels une réduction du taux de mortalité de 24 % était notée dans le groupe sous intervention par rapport au groupe contrôle. Le taux de mortalité cardio-vasculaire était de 8.3 % ($p = 0.16$) plus bas dans le groupe sous intervention (SI) par rapport au contrôle (UC). La mortalité totale montrait une différence de 7.7 % ($p = 0.10$) entre les deux groupes, avec 496 décès dans le groupe SI et 537 dans le groupe UC.

1.3 Analyse de mortalité

1.3.1 Mortalité observée

Table 1 : MRFIT - Répartition annuelle des décès dans MRFIT

Année	SI (Special Intervention)	UC (Usual Care)
1	19	17
2	22	31
3	29	37
4	34	39
5	52	41
6	55	54
Total à 6 ans	211	219
Au 28 / /82	266	262
Mars 82 – Dec 85	230	275
Total à 10.7 ans	496	537

Table 2 : MRFIT - Taux observés dans le groupe sous intervention (SI)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 1	6428	19	0.0029	0.9971	0.9971	-
1 – 2	6409	22	0.0034	0.9966	0.9937	-
2 – 3	6387	29	0.0045	0.9955	0.9892	-
3 – 4	6358	34	0.0053	0.9947	0.9840	-
4 – 5	6324	52	0.0082	0.9918	0.9759	-
5 – 6	6272	55	0.0088	0.9912	0.9673	-
6 – 7	6217	54	0.0087	0.9913	0.9589	-

0 – 2	6428	41	0.0063	0.9937	0.9937	0.0032
2 – 5	6387	115	0.0180	0.9821	0.9759	0.0060
0 – 5	6428	156	0.0241	0.9759	0.9759	0.0049
0 – 7	6428	256	0.0411	0.9589	0.9589	0.0060
0 – 10	6428	494	0.0768	0.9232	0.9232	0.0080

Table 3 : MRFIT - Taux observés dans le groupe témoin (UC)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 1	6438	17	0.0026	0.9974	0.9974	-
1 – 2	6421	31	0.0046	0.9952	0.9926	-
2 – 3	6390	37	0.0058	0.9942	0.9868	-
3 – 4	6353	39	0.0061	0.9939	0.9808	-
4 – 5	6314	41	0.0065	0.9935	0.9744	-
5 – 6	6273	54	0.0086	0.9914	0.9660	-
6 – 7	6219	41	0.0066	0.9934	0.9596	-

0 – 2	6438	48	0.0074	0.9926	0.9926	0.0038
2 – 5	6390	117	0.0183	0.9817	0.9744	0.0061
0 – 5	6438	165	0.0256	0.9744	0.9744	0.0052
0 – 7	6438	260	0.0404	0.9596	0.9596	0.0059
0 – 10	6438	537	0.0834	0.9166	0.9166	0.0087

1.3.2 Mortalité attendue**Table 4 : MRFIT - Mortalité attendue (Life table males, US 1979-81)**

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
0 – 1	6428	33.4	0.0052	0.9948	0.9948	-
1 – 2	6409	37.2	0.0058	0.9942	0.9890	-
2 – 3	6387	40.8	0.0064	0.9936	0.9827	-
3 – 4	6358	44.5	0.0070	0.9930	0.9758	-
4 – 5	6324	48.7	0.0077	0.9923	0.9683	-
5 – 6	6272	53.3	0.0085	0.9915	0.9600	-
6 – 7	6217	57.1	0.0092	0.9908	0.9512	-

0 – 2	6428	70.6	0.0110	0.9890	0.9890	0.0055
2 – 5	6387	134	0.0210	0.9790	0.9890	0.0037
0 – 5	6428	204.6	0.0317	0.9683	0.9683	0.0065
0 – 7	6428	315	0.0488	0.9512	0.9512	0.0072
0 – 10	6428	441.6	0.0687	0.9313	0.9313	0.0071

1.3.3 Mortalité comparative

Table 5 : MRFIT - Mortality ratio. $MR = 100 d/d'$

Années	SI / UC	SI / Table	UC / Table
0 – 2	85	58	68
2 – 5	98	86	87
0 – 5	95	76	80
0 – 7	102	84	82
0 – 10	92	112	120

Table 6 : MRFIT : Excess death rate. $EDR = 1000 (\check{q} - \check{q}')$

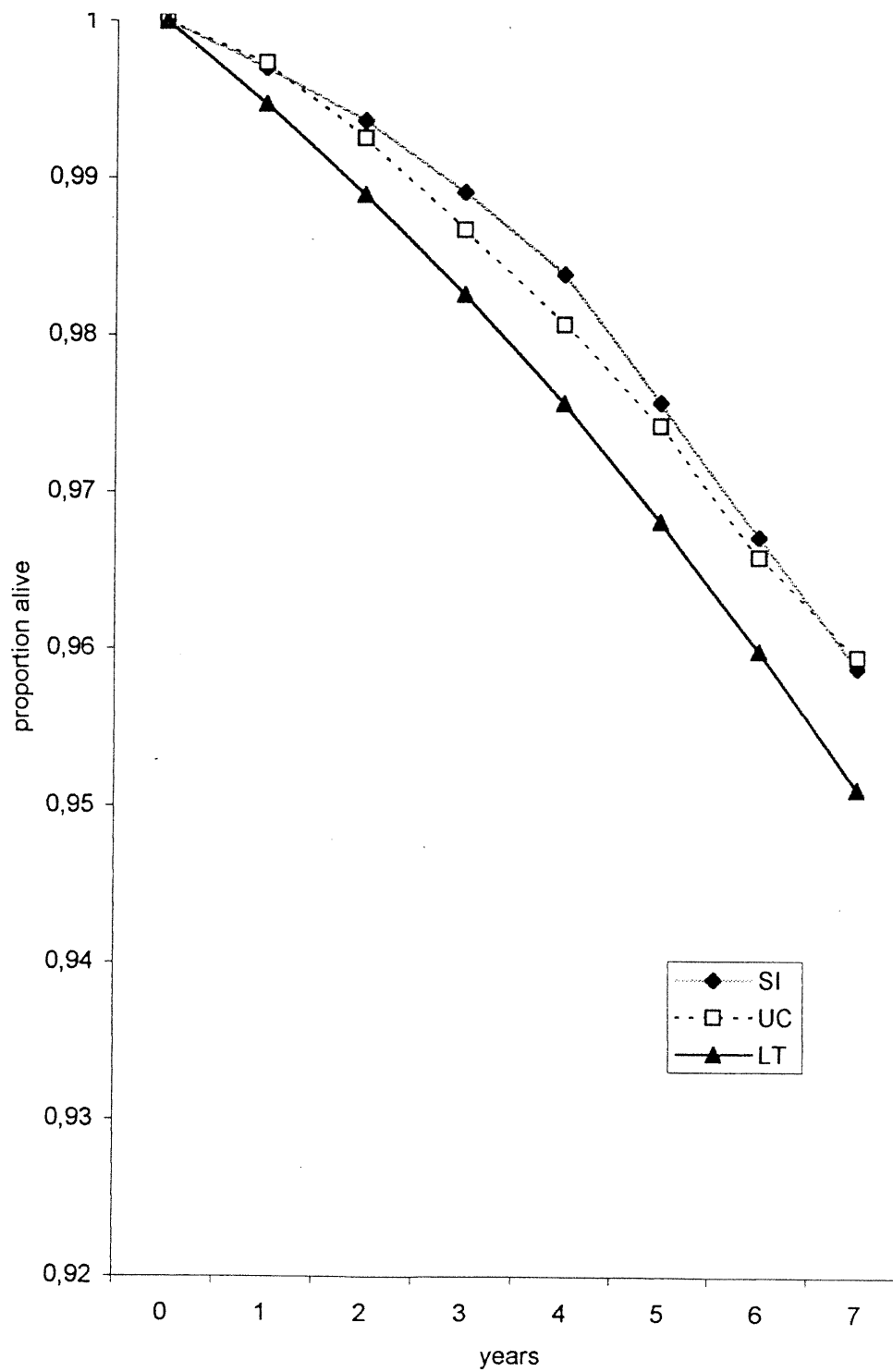
Années	SI / UC	SI / Table	UC / Table
0 – 2	0	-2	-2
2 – 5	0	2	2
0 – 5	0	-2	-1
0 – 7	0	-1	-1
0 – 10	-1	1	2

SI : Special Intervention group

UC : Usual Care group

Table : Life table, US 1979-81

Figure 1
MRFIT: courbes de survie



2. Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT)

Lipid research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (14) est une étude à double insu, réalisée dans le but de tester l'impact de la réduction des niveaux de cholestérol sérique sur la diminution du risque de maladies coronariennes.

3806 hommes dont la moyenne d'âge est de 47.8 ans, avec hypercholestérolémie primaire (niveau initial de cholestérol de 7.53 mmol/l) asymptomatiques mais à haut risque de maladie coronarienne du fait de leur taux de cholestérol-LDL élevé, ont été divisés de façon aléatoire en deux groupes soumis tous les deux à une diète hypocholestérolémiante modérée (diète de l'étape I) mais dont l'un recevait une résine séquestrant les acides biliaires (cholestyramine) et l'autre un placebo, avec un suivi d'une durée moyenne de 7.4 ans.

Au terme de l'étude, 71 cas de décès de toute cause ont été observés dans le groupe sous la diète et le placebo, et 68 cas dans le groupe sous la diète et recevant la cholestyramine.

Tandis que l'incidence de la mortalité de cause coronarienne définie et suspecte était réduite de 24 % et 30 % dans le groupe sous cholestyramine, la mortalité totale n'a été réduite que de 7 %, en raison d'une augmentation des décès de cause non coronarienne.

Le niveau initial de cholestérol total qui était de 7.53 mmol/l (19), fut réduit de 11.8 % dans le groupe soumis à la diète et la cholestyramine et 5.0 % dans le groupe soumis à la diète seule (20).

2.1 Analyse de mortalité :

Pour évaluer l'impact de la diète sur la mortalité, nous avons comparé la mortalité dans le groupe sous la diète et placebo avec la mortalité attendue donnée par la table de mortalité. LRC-CPPT étant réalisée entre 1973 et 1976 (19), la table utilisée sera la «life table for males, US 1974 » qui se rapproche chronologiquement de la période de l'étude.

Ne disposant pas de données concernant le nombre de décès pour chaque année de suivi, nous nous sommes basés dans l'analyse sur celles relatives à toute la durée des sept années de suivi.

2.1.1 Mortalité observée

Table 7 : LRC-CPPT. mortalité observée: groupe sous la diète

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 7	1900	71	0.0374	0.9626	0.9626	0.0054

Table 8 : LRC-CPPT. Mortalité observée : groupe sous diète et cholestyramine

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 7	1906	68	0.0357	0.9643	0.9643	0.0052

2.1.2 Mortalité attendue

Table 9 : LRC-CPPT. life table for male, US 1974

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
0 – 7	1900	128.4	0.0676	0.9324	0.9324	0.0100

2.1.3 Mortalité comparative :

Table 10 : LRC-CPPT, Mortalité comparative entre les deux groupes de l'étude

<i>Années</i>	<i>MR = d / d</i>	<i>EDR = 1000 ($\check{q} - \check{q}$)</i>
0 - 7	96	0

Table 11 : LRC-CPPT, Comparaison de la mortalité observée dans le groupe sous la diète et la mortalité attendue.

<i>Années</i>	<i>MR = 100 d / d'</i>	<i>EDR = 1000($\check{q} - \check{q}'$)</i>
0 - 7	55	- 5

3. Oslo Diet Heart Study (ODHS)

Dans cette étude (15), 412 hommes âgés de 30 à 64 ans ayant présenté un infarctus du myocarde ont été sélectionnés aléatoirement en deux groupes égaux : un groupe contrôle et un groupe soumis à une diète à faible teneur en cholestérol, en gras saturé et à haute teneur en acides gras polyinsaturés. Les instructions diététiques étaient revues tous les six mois lors de la visite médicale et l'adhérence était mesurée par questionnaire (18). L'étude s'est étalée sur 5 années pour se poursuivre par la suite à 11 ans.

Pour avoir plus d'information sur la diète, 17 des participants furent sélectionnés et leur diète fut analysée sur une période de 7 à 10 jours. La diète adoptée était faible en gras animal et en cholestérol alimentaire et riche en huiles végétales. De plus, cette étude impliquait des instructions continuelles et une supervision des participants durant les cinq premières années du suivi.

3.1 Caractéristiques de la diète : Table 12

	Grammes	% calories
Hydrates de carbone	269	45.5
Sucres	51	
Protéines	92	15.0
Gras total	104	39.0
Gras saturé	22	8.5
Gras monoinsaturé	27	10.1
Gras polyinsaturé	55	20.7
Cholestérol	0.264	
P / S		2.4

abbreviation : P / S = ratio of polyunsaturated fat to saturated fat
 Daily food intake of experimental group as measured during initial 5-year study (Circulation, Volume XLII, November 1970)

Après les cinq premières années de suivi, le niveau du cholestérol sérique était réduit de 17.6 % dans le groupe sous la diète et de 3.7 % dans le groupe témoin. Cette réduction va jusqu'à 29 % chez les sujets qui avaient été sélectionnés parmi ceux soumis à la diète et à la supervision des diététiciens.

41 décès de toute cause étaient notés dans le groupe sous la diète contre 55 dans le groupe contrôle; les causes cardio-vasculaires étaient impliquées dans 38 cas de décès dans le groupe sous la diète contre 55 dans le groupe contrôle.

L'extension du suivi à 11 ans montre 101 décès de toute cause dont 87 % d'origine cardio-vasculaire sous la diète et 108 dans le groupe contrôle dont 94 % étaient d'origine cardio-vasculaire.

3.2 Analyse de mortalité

3.2.1 Méthodologie :

Ne disposant pas de données sur les décès annuels dans l'étude, nous nous sommes basés sur les données des courbes de survie de 11 ans relatives à la mortalité globale dans les deux groupes (overall mortality : 11 years survival curves) dans l'élaboration de nos tables. En utilisant les proportions (20) nous avons calculé les taux de survie cumulatifs (P) à partir desquels nous avons déduit les taux de survie par intervalle de (p) et les taux de mortalité (q) desquels sont déduits le nombre de décès (d) ainsi que les moyennes géométriques des taux annuels de mortalité. À partir de ces données nous avons calculé les deux paramètres pour l'analyse comparative : le MR (Mortality Ratio) et l'EDR (Excess Death Rate).

Disposant dans le texte de données sur le nombre de décès après cinq et onze années de suivi, nous avons établi trois intervalles de suivi : 0 – 5 ans, 5 – 11 ans et 0 – 11 ans, le nombre de décès étant connu dans le premier et le troisième intervalle, ce nombre peut être déduit comme étant la différence entre le nombre de décès dans ces derniers pour l'intervalle 5 – 11 ans.

L'étude étant réalisée dans les années 1950, la mortalité attendue sera déduite de la Life table for the total population : United States, 1959 – 61. En prenant comme moyenne d'âge de 56 ans, les résultats sont arrondis à la quatrième décimale près.

Table 13 : Taux de mortalité et taux de survie calculés à partir de la courbe de survie du groupe sous la diète et du groupe contrôle

<i>Années</i>	Diète			Contrôle		
	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>
0 – 1	0.0198	0.9802	0.9802	0.0528	0.9472	0.9472
1 – 2	0.0538	0.9462	0.9275	0.0417	0.9583	0.9077
2 – 3	0.0356	0.9644	0.8945	0.0799	0.9201	0.8352
3 – 4	0.0443	0.9557	0.8549	0.0553	0.9447	0.7890
4 – 5	0.0540	0.9460	0.8088	0.0753	0.9247	0.7296
5 – 6	0.0896	0.9104	0.7363	0.0632	0.9368	0.6835
6 – 7	0.0717	0.9283	0.6835	0.0579	0.9421	0.6439
7 – 8	0.0579	0.9421	0.6439	0.0921	0.9079	0.5846
8 – 9	0.0819	0.9181	0.5912	0.0789	0.9211	0.5385
9 – 10	0.0892	0.9108	0.5385	0.0491	0.9509	0.5121
10 – 11	0.0492	0.9508	0.5120	0.01031	0.8969	0.4593

3.2.2 Taux observés :

Table 14 : ODHS – Taux observés dans le groupe sous la diète

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 5	206	41	0.1990	0.8010	0.8010	0.0434
5 – 11	165	60	0.3636	0.6364	0.6364	0.0726
0 – 11	206	101	0.4903	0.5097	0.5097	0.0594

Table 15 : ODHS – Taux observés dans le groupe contrôle

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 5	206	55	0.2670	0.7330	0.7330	0.0602
5 – 11	151	53	0.3510	0.6490	0.6490	0.0695
0 – 11	206	108	0.5243	0.4757	0.4757	0.0653

3.2.2 Taux attendus :**Table 16 : ODHS –Taux attendus**
(Lifetable, total population, US. 1959-1960)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
0 – 5	206	14.8	0.0722	0.9278	0.9278	0.0149
5 – 11	165	22	0.1336	0.8664	0.8664	0.0236
0 – 11	206	40.3	0.1961	0.8039	0.8039	0.0197

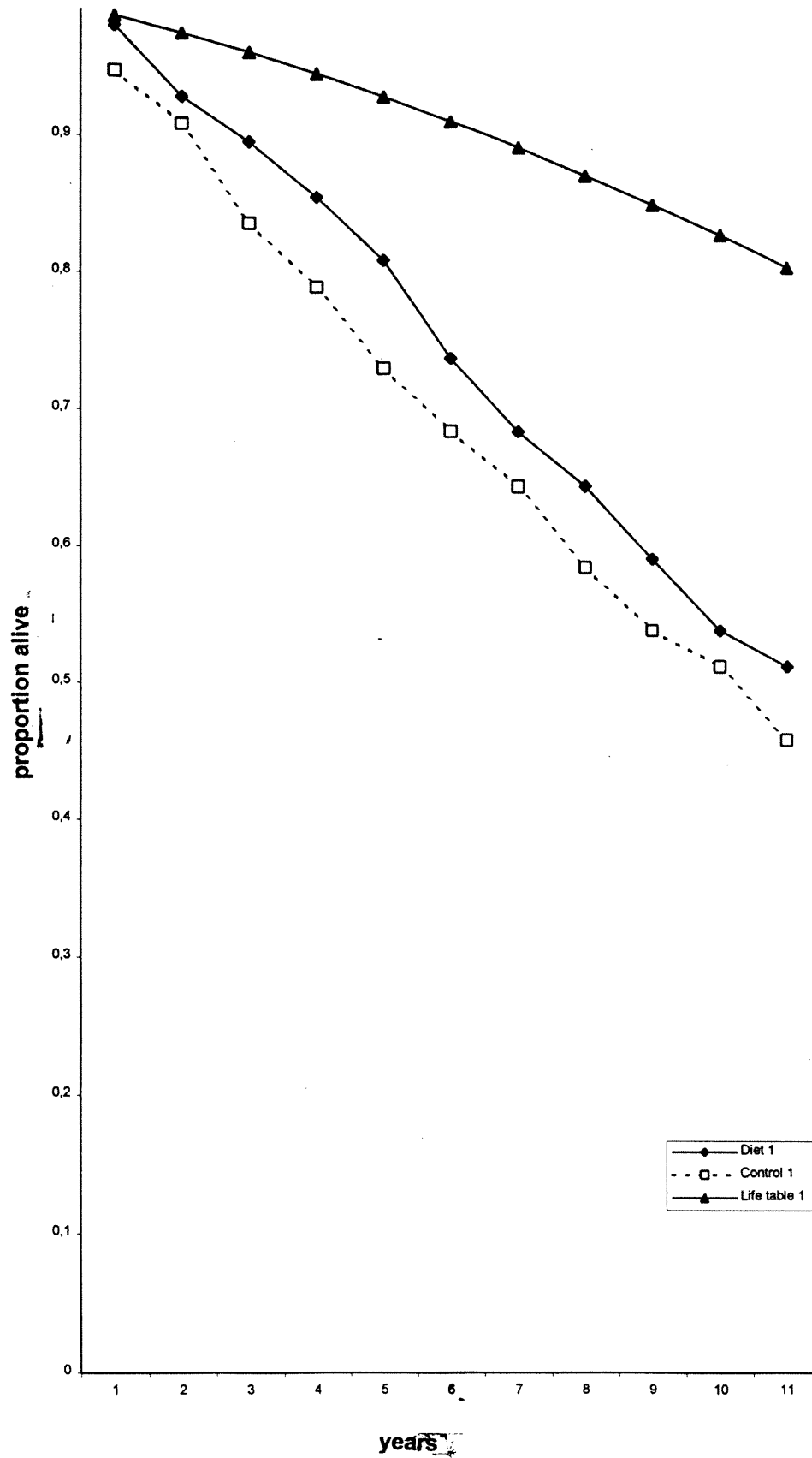
3.2.3 Mortalité comparative**Table 17 : Mortality Ratio , $MR = 100 d / d'$**

<i>Années</i>	Diète / contrôle	Contrôle / table	Diète / Table
0 – 5	75	372	277
5 – 11	113	240	273
0 – 11	94	268	250

Table 18 : Excess Death Rate , $EDR = 1000 (\check{q} - \check{q}')$

<i>Années</i>	Diète / contrôle	Contrôle / table	Diète / table
0 – 5	-16	54	28
5 – 11	3	46	49
0 – 11	-6	46	40

Figure 2
ODHS : courbes de survie



4. Lyon Diet Heart Study (LDHS)

Dans cette étude (16), des patients - après un infarctus du myocarde - ont été divisés de façon aléatoire en deux groupes : un groupe de 302 patients (groupe expérimental) soumis à la diète méditerranéenne et un autre groupe de 303 patients, groupe témoin pour une durée de suivi de 5 ans.

Étaient éligibles, les patients des deux sexes ayant survécu à un premier infarctus du myocarde dans les six mois précédant le recrutement. Étaient exclus ceux avec insuffisance cardiaque (stade III et IV), les hypertendus, les patients incapables de compléter un test d'exercice à cause d'angor, d'arythmies ventriculaires ou de bloc auriculo-ventriculaire; étaient également exclus les patients instables cliniquement après pontage coronarien ou angioplastie. Étaient également exclus ceux présentant n'importe quelle autre condition pouvant limiter la survie ou la capacité de participation dans une étude à long terme. La majorité des participants étaient de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 53.5 ans.

Le groupe expérimental était soumis à la diète méditerranéenne, diète qui s'est montrée (dans Seven Countries Study) comme étant associée au plus faible taux de mortalité d'origine coronarienne et de mortalité globale.

Les recommandations diététiques étaient de réduire l'apport en gras saturés, de consommer plus de légumes et de fruits, plus de poisson et moins de viande et pas de beurre ni crème. Le seul gras permis était la margarine faite à partir de l'huile de canola dont la composition est similaire à celle de l'huile d'olive, excepté son contenu en acides gras trans; alliant des propriétés antiathérogéniques et antithrombotiques. À ces recommandations s'ajoute celle de la réduction du tabagisme.

Dans cette diète, l'apport en gras saturé, en cholestérol et en acide linoléique est réduit (de 31 %, 25 % et 38 % respectivement), l'apport en acide oléique et en acide alphalinoléique est augmenté (23).

Le groupe contrôle recevait une diète très proche de la diète prudente de l'American Heart Association.

Après 52 semaines de suivi, l'analyse des lipides plasmatiques a montré de hautes concentrations des acides oléique, alphalinoléique et eicosaoentaenoique chez le groupe expérimental. Chez le groupe contrôle, une augmentation des concentrations en acides stéarique, linoléique et arachidonique a été noté.

À la huitième, la 52^e et la 104^e semaine de suivi, le cholestérol, les triglycérides, les lipoprotéines, les apoprotéines, Lp (a) , le poids et la pression sanguine étaient similaires dans les deux groupes. Néanmoins, avec le temps, le cholestérol total, les LDL avaient tendance à diminuer, les HDL et l' apoprotéine A1 avaient tendance à augmenter. Le nombre de fumeurs n'était que légèrement plus élevé dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle (19 % vs 15 %).

Une augmentation des vitamines antioxydantes a été notée dans le groupe expérimental.

4.1 Analyse de mortalité

4.1.1 Mortalité observée :

Au terme du suivi, il y a eu 20 décès dont 16 de cause cardiaque dans le groupe contrôle (incluant 8 cas de mort subite). Et 8 décès dont 3 d'origine cardiaque dans le groupe expérimental.

Table 19 : LDHS – taux observés dans le groupe expérimental

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 5	302	8	0.0265	0.9735	0.9735	0.0054

Table 20 : LDHS – Taux observés dans le groupe contrôle

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 5	303	20	0.0660	0.9340	0.9340	0.0136

4.1.2 Mortalité attendue :

Table 21 : LDHS – CIA life table 1986-92

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
0 – 5	302	8.6	0.0286	0.9714	0.9714	0.0058

4.1.3 Mortalité comparative :

Table 22 : LDHS - Mortality Ratio. $MR = 100 d / d'$

<i>Années</i>	Diète / Contrôle	Contrôle / Table CIA	Diète / Table CIA
0 – 5	40	232	93

Table 23 : LDHS – Excess Death Rate. $EDR = 1000 (\check{q} - \check{q}')$

<i>Années</i>	Diète / contrôle	Contrôle / Table CIA	Diète / Table CIA
0 – 5	- 8	8	0

Résultats

Dans **MRFIT**, la comparaison de la mortalité entre les deux groupes de l'étude montre un MR de 102 %, ce rapport avoisine les 100 %, ce qui veut dire que la mortalité totale dans les deux groupes (SI et UC) reste similaire et que l'intervention n'apporte pas de différences significatives. Un EDR de 0 confirme l'absence d'excès de décès dans le groupe contrôle (UC) par rapport au groupe sous intervention (SI). Cependant on note une légère diminution de la mortalité dans le groupe sous intervention après 10 ans de suivi où le MR passe à 92 % et l'EDR à -1.

En comparant la mortalité observée dans le groupe contrôle à la table de mortalité américaine contemporaine (Life table, males, US1979-81) on note un MR de 120 % et un EDR de 2, traduisant une mortalité de plus de 20 % dans ce groupe par rapport à la population normale. L'intervention spéciale ramène ce MR à 112 % et l'EDR à 1.

Dans **LRC-CPPT**, l'impact de la diète est évalué en comparant la mortalité observée dans le groupe recevant la diète seule à celle attendue de la table de mortalité contemporaine (Life table for males, US 1974). Après sept ans de suivi, on note une réduction de près de la moitié dans la mortalité dans le groupe sous la diète, le MR étant de 55 % et l'EDR de - 5.

Dans **ODHS**, la comparaison de la mortalité observée dans le groupe sous la diète à celle observée dans le groupe contrôle montre un MR de 76 % à 5 ans de suivi (une réduction donc de presque 25 % dans le risque de mortalité du groupe sous la diète).

À 10 ans le MR est moins abaissé, à 94 %.

En comparant la mortalité observée dans le groupe contrôle à celle attendue, on note un MR de 372 % à cinq ans. L'intervention par la diète ramène ce MR à 277 %, la mortalité passe donc de presque quatre fois la mortalité normale à presque trois fois du fait de l'intervention diététique.

Après 10 ans de suivi, la comparaison de la mortalité observée à la fois dans le groupe sous diète et le groupe contrôle avec la mortalité attendue ne montre pas de grandes différences entre les deux groupes de l'étude, le MR étant de 250 et 268 % respectivement. Ce qui traduit un risque de mortalité deux fois et demie plus élevé que dans la population générale, confirmant la mortalité élevée associée à la maladie coronarienne dans les pays scandinaves.

Dans **LDHS** et après cinq ans de suivi, la comparaison de la mortalité observée dans le groupe contrôle et celle attendue de la table montre un MR de 232 % et un EDR de 8. En comparant la mortalité observée dans le groupe expérimental à la mortalité attendue, on note que la diète ramène ce MR à 93 % et l'EDR devient nul.

La diète méditerranéenne annule donc le risque de mortalité chez les coronariens en rendant leur taux de mortalité presque identique à la population générale.

Cet effet est plus substantiel en comparant la mortalité dans les deux groupes de l'étude où l'on note un MR de 40 traduisant une diminution de 60 % du risque de mortalité dans le groupe expérimental par rapport au contrôle.

Discussion

Si l'impact des interventions diététiques en prévention primaire s'est montré efficace dans la réduction de la mortalité coronarienne et la mortalité de cause cardio-vasculaire en général, cet impact reste modeste sur la mortalité totale.

Ainsi, dans MRFIT et après une durée de suivi moyenne de 10 ans, on note une réduction de 8 % dans le taux de mortalité dans le groupe sous le programme spécial d'intervention par rapport au groupe sous les soins usuels. En comparant la mortalité des deux groupes avec la mortalité attendue on constate que l'intervention ramène le MR de 120 % à 112 %, soit une réduction de 8 % dans le risque de mortalité.

Ces résultats suggèrent que c'est la modification de l'ensemble des facteurs de risque (hypertension artérielle, tabagisme, cholestérol) qui est importante pour avoir un impact sur la mortalité.

Dans LRC-CPPT, une réduction de presque de moitié dans le risque de mortalité observée dans le groupe recevant la diète seule par rapport à la mortalité attendue suggère l'impact positif des modifications diététiques sur la réduction de la mortalité chez les sujets à haut risque. Bien que l'ajout d'un traitement hypocholestérolémiant (cholestyramine) entraîne une réduction très importante des niveaux de cholestérol, ceci n'apporte pas nécessairement une diminution plus prononcée dans le risque de mortalité du fait qu'on note une réduction de 4 % dans le risque de mortalité entre le groupe recevant la cholestyramine et celui recevant la diète seule.

En prévention secondaire, l'impact de la diète prudente traditionnelle est également modeste. Ainsi dans Oslo Diet Heart Study et après cinq années de suivi, une réduction de 25 % est notée dans la mortalité du groupe de la diète par rapport au groupe contrôle (MR = 75 %). Cet effet semble s'émousser avec l'augmentation de la durée de suivi; après 11 ans la mortalité entre les deux groupes ne montre pas de différence significative, le MR étant de 94 (réduction de 6%).

La comparaison de la mortalité du groupe sous la diète avec la mortalité attendue de la table, montre une mortalité presque similaire à celle observée en comparant le groupe contrôle à la table de mortalité (MR = 250 et 268 respectivement).

L'effet de la diète méditerranéenne est remarquable dans Lyon Diet Heart Study. Dans cette étude, en dépit du fait qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les niveaux de cholestérol sérique des deux groupes de l'étude, la réduction de mortalité dans le groupe sous la diète méditerranéenne était très importante comparée à celle du groupe contrôle (MR = 40). La comparaison de la mortalité dans ce dernier avec celle de la table de mortalité montre une mortalité de plus de deux fois la mortalité normale (MR = 232). La diète méditerranéenne rend le risque de mortalité similaire à la population générale en ramenant ce rapport proche de 100 % (MR = 93).

Ces résultats suggèrent donc le rôle important que pourrait jouer cette diète dans le cadre de la prévention des maladies coronariennes pour réduire de façon très marquée la récurrence d'infarctus du myocarde, la survenue d'autres événements cardiaques ou encore la mortalité totale, d'autant plus que les résultats spectaculaires de la diète méditerranéenne normalisant le risque de décès par rapport à la population normale non fumeur, aurait pu être encore plus importants si nous avions comparé la survie de la population sous diète méditerranéenne à la survie attendue dans une population générale ayant 18% de fumeurs comme dans l'étude LDHS. Cet effet protecteur du style de vie méditerranéen et l'association entre la diète méditerranéenne et la survie a été rapportée dans d'autres études (24)(25).

À l'exception de l'étude DART (26), utilisant une diète avec un apport élevé en poisson, les études impliquant les autres diètes en prévention secondaire étaient sans succès. De plus, ces diètes en diminuant les LDL, diminuent aussi les HDL et augmentent les triglycérides laissant ainsi le rapport critique entre ces deux fractions lipidiques inchangé (35).

Même en prévention primaire, la seule étude ayant montré un certain succès dans la prévention des maladies coronariennes fut l'étude de Hjerman (27), succès attribué au faible ratio Gras polyinsaturés / Saturés de 0.7 / 1.0, le cholestérol sérique n'a été réduit que 13 % comparé à 3 % dans le groupe contrôle.

Dans LDHS, la réduction des événements coronariens et des décès de cause cardiaque de près de 70 % était atteinte sans diminution dans les niveaux de cholestérol sérique, des triglycérides ou augmentation des HDL et comparativement à l'étude DART, l'effet protecteur observé était associé à la supplémentation diététique en précurseurs d'acides gras à longues chaînes n3 (acide alphalinoléique) à la place de l'acide eicosapentaénoïque. Cet effet protecteur débute rapidement, ceci concorde avec les résultats de l'étude de Hjerman (27). D'autres études (28) ont montré qu'une diète végétarienne faible en gras, incluant des noix (riche en acide alphalinoléique) peut réduire les taux des événements coronariens et ce, dans un intervalle de six semaines. Cet effet de protection rapide et la similitude des lipides sériques dans les deux groupes de l'étude et du fait de la réduction très marquée de l'incidence des infarctus du myocarde, suggèrent un effet cardioprotecteur - en partie - lié aux effets antithrombotiques de la diète plutôt qu'à un effet antiathérogénique dont l'efficacité n'apparaît qu'après un ou deux ans. L'absence de cas de mort subite dans le groupe sous la diète contre huit cas dans le groupe contrôle, suggère un effet antiarythmique additionnel possible, concordant avec des observations chez l'homme (26)(29) et chez l'animal (30) indiquant une réduction très marquée dans l'incidence des arythmies létales sous les acides gras n3, particulièrement l'acide alpha-linolénique.

Des changements diététiques appropriés, réduisent la formation de la plaque athéromateuse, améliorent la dynamique vasomotrice endothéliale, réduisent l'oxydation des LDL et augmentent l'activité thrombolytique.

L'impact des modifications diététiques sur l'espérance de vie est rapporté par plusieurs auteurs. Ainsi, utilisant un modèle incorporant des facteurs

multiples de risque, Taylor et al (31) rapportent un gain dans l'espérance de vie de 3 jours à 3 mois suite à un programme de réduction de cholestérol chez des sujets de 20 à 60 ans et à faible risque. Ce gain va de 18 jours à 12 mois chez ceux à haut risque.

Dans une autre modélisation, Grover et al (32) rapportent qu'en moyenne, les modifications diététiques pourraient diminuer les niveaux de cholestérol sérique de 0.45 mmol / l (17.4 mg / dl) à 0.75 mmol / l (29 mg / dl) chez l'homme et de 0.12 mmol / l (4.6 mg /dl) à 0.55 mmol / l (21.4 mg /dl) chez la femme et augmenter l'espérance de vie de 0.03 à 0.4 années et de 0.01 à 0.16 années respectivement. L'arrêt de la cigarette pourrait quant à lui augmenter l'espérance de vie de 2.59 à 4.43 années parmi les hommes et de 2.6 à 3.68 années chez les femmes. Ainsi, parmi les Canadiens adultes, les modifications diététiques pourraient sauver 373000 à 683000 personne - années de vie. La majorité de ces bénéfiques surviendraient en introduisant ces modifications diététiques entre 30 et 59 ans.

Conclusion

La morbidité et la mortalité associées à la maladie coronarienne sont fortement reliées aux anomalies des niveaux de lipides, à l'oxydation de ces lipides et à la formation de thrombus sur des plaques fissurées; les habitudes alimentaires influencent chacun de ces facteurs.

Malgré la mondialisation du marché agro-alimentaire, il existe encore un large spectre de régimes diététiques à travers le monde; l'éducation nutritionnelle devrait se concentrer sur des diètes, tel la diète méditerranéenne ou la diète japonaise par exemple qui sont associées à une réduction spectaculaire d'événements coronariens. Ces modèles de diètes devraient cependant être adaptées à notre culture culinaire.

La diète méditerranéenne a démontré son efficacité en prévention secondaire de la maladie coronarienne. L'adhérence du groupe expérimental à cette diète, grande et continue tout au long de la période moyenne de suivi de 46 mois, est remarquable lorsqu'on considère que le comité scientifique et d'éthique avait officiellement terminé l'étude après une durée moyenne de suivi de 27 mois (33). La répétition de l'étude de Lyon avec des cohortes plus grandes et pour des durées plus longues serait non éthique (34) sur le plan médical. Cependant, la promotion de cette diète devrait se faire non seulement par les autorités médicales, mais aussi par toutes les autres instances qui ont le pouvoir de persuader, tels que les experts culinaires et ceux de la publicité et du marketing.

Références

1. Brown DF, Heslin AS, Dougle JT.
Post prandial lipemia in health and ischaemic heart disease.
N Engl J Med 264 :733, 1961
2. Marmot M, Syme SL, Kagan A.
Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors
Am J Epidemiol 1975; 102 : 514-25
3. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A et al.
Factors of risk in the development of coronary heart disease : six years follow-up experience.
Ann Intern Med 55 :33, 1961.
4. Jolliffe N, Rinzler SH, Archer M .
The anti-coronary club : including a discussion of the effect of prudent diet on the serum cholesterol level of middle-aged men.
Amer J Clin Nutr 7 :451, 1959
5. Stamler J.
Current status of the dietary prevention and treatment of atherosclerotic coronary heart disease.
Progr Cardiovas Dis. 3 :56, 1960
6. Pilkington TRE, Stafford JL, Hankin VS et al.
Practical diets for lower serum lipids.
Brit Med J 1 :23, 1960
7. Morisson LM .
Diet in coronary atherosclerosis,
JAMA 173 :884, 1960
8. Nelson AM .
Treatment of atherosclerosis by diet.
Northwest Med 55 :643, 1956
9. Lyon TP, Yankley A, Gofman JW et al.
Lipoprotein and diet in coronary heart disease.
Calif Med 84 :325, 1956

10. Leren P.
The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction.
Acta Med Scand. Suppl 466 : 1966
11. Marvin L. Bierenbaum, Alan I. Fleischman, Donald P. Green, Robert I. Raichelson, Tomas Hayton, Portia B. Watson and Anne B. Caldwell.
The 5-year experience of modified fat diets on younger men with coronary heart disease.
Circulation , Volume XLII, 943- 952, November 1970.
12. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, PortsTA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.
Can lifestyle changes reverse coronary heart disease ? The Lifestyle Heart Trial
Lancet 1990; 336 : 129-33
13. Multiple Risk Factor Intervention Trial research group.
Multiple Risk Factor Intervention Trial : risk factor changes and mortality results
JAMA 1982;248 :1465-1477
14. The Lipid Research clinic Program.
The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial : Results : I. reduction incidence of coronary heart disease.
JAMA. 1984; 251 : 351-64
15. Leren P.
The Oslo Diet Heart Study – Eleven year report.
Circulation , VolumeXLII, November1970
16. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J.
Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease.
Lancet 1994 ;343 :1454-59
17. Cutler JA, Stamler J.
Introduction and summary of dietary and nutritional methods and findings in the Multiple Risk Factor Intervention Trial
Am J Clin Nutr 1997; 65 (suppl) 184S-90S
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial research group.
Mortality after 10.5 years for participants in the MRFIT.
JAMA 1990;263 : 1795-1801

19. Denke MA.
Cholesterol lowering diet : a review of the evidence.
Arch Intern Med 1995;155 :17-26
20. Levine GN, Keeaney JR JF, Vita JA.
Cholesterol reduction in cardiovascular disease, clinical benefits and possible mechanisms
N Engl J Med Feb. 23 1995, 512-521
21. Caggiula AW, Christakis G, Farrand M et al.
Multiple Risk Factor Intervention Trial, intervention on blood lipids.
Prev Med 1981;10 :443-475
22. Pokorsky RJ.
Mortality methodology and analysis seminar.
J Ins Med 20 no4 (1988) : 20-45
23. Renaud S, DeLorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquart F, Mamelie N, Martin JL, Monjaud I, Salen P, Touboul P.
Cretan mediterranean diet for prevention of coronary heart disease
Am J Clin Nutr. 1995; 61 (suppl) 1360S-7S
24. Gjonca A, Bobak M.
Albanian paradox, another example of protective effect of mediterranean lifestyle
Lancet .350 (9094) : 1815-7, 1997 Dec 20-27
25. Osler M., Schroll M.
Diet and mortality in cohort of elderly people in north European community
International Journal of Epidemiology. 26 (1) : 155 - 9, 1997
25. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al.
Effect of changes in fat, fish, and fiber intake on death and myocardial reinfarction : Diet And Reinfarction Trial (DART).
Lancet 1989; 343 : 757-61
27. Hjerman I, Holme I, Leren P.
Oslo Study, Diet and antismoking trial. Results after 120 months
Am Med J 1986; 80 :7-11
28. Singh RB, Rastogi SS, Verma R et al.
An Indian experiment with nutritional modulation in acute myocardial infarction.
Am J Cardiol 1992;69 :879-85

29. Riemersma RA, Sargent CA.
Dietary fish oil and ischaemic arrhythmia.
J Intern Med 1989; 225 :111-16
30. McLennan PL.
Relative effects of dietary saturated , monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmia in rats.
Am J Clin Nutr 1993; 57 :207-12
31. Taylor William C, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL.
Cholesterol reduction and life expectancy . A model incorporating Multiple Risk Factors.
Annals of Internal Medicine. 1987; 106 : 605-614
32. Grover S, Gray-Donald C, Joseph L, Abrahamowicz M, Goupal L.
Life expectancy following dietary modification or smoking cessation. Estimating the benefits of a prudent lifestyle.
Arch Intern Med. 1994; 154 : 1697-1704
33. Leaf A.
Dietary prevention of coronary heart disease : The Lyon Diet Heart study. (editorial)
Circulation 1999 ; 99 :733-735
34. Sacks F.
Personnal communication
35. Fodor G.
A review of the epidemiology of hyperlipidemia in canada and the failure or success of lipid management through lifestyle changes.
HMG-CoA reductase inhibitors. A Canadian consensus for today.
1999, Snell medical communication Inc.

III - Deuxième article soumis pour publication

-

Impact on life expectancy of lowering serum cholesterol therapy with HMG-CoA reductase inhibitors

Authors :

Abdelouahed Naslafkih, MD, MSc, Student, Department of Nutrition, faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada

François Sestier, MD, PhD, FACC, Associate professor, Department of Nutrition and Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada

Brief title : HMG-CoA reductase inhibitors and life expectancy

Adress for correspondence :

Dr François Sestier, Cardiologie Recherche, CHUM Campus Notre-Dame, GR1176

1560, Sherbrooke Est, Montréal, Québec, Canada H2L 4M1

key words : HMG-CoA reductase inhibitors - hyperlipidemia – mortality – life expectancy.

Abstract

Background :

Increased mortality rate associated with high serum cholesterol has been recognized many years ago. The last twenty years have witnessed many new therapeutic avenues which have contributed to decrease mortality associated with cardiovascular diseases.

More recently, a new class of lipid-lowering agents, the HMG-CoA reductase inhibitors (statins), have allowed large population studies, and very significant LDL lowering. We would like to examine how these contemporary population studies shed new light on the relationship between cholesterol levels and survival and how the prescription of statins can modify the survival, and translate this impact in actuarial terms.

Methods :

Comparison – using an actuarial method – of the observed mortality in placebo and treated groups with the expected mortality given by life-tables, in primary prevention (WOSCOPS) and secondary prevention (4S, CARE).

Results :

In WOSCOPS, 6595 Scottish men with no proven coronary disease but high baseline cholesterol (7 mmol/l) were given pravastatin 40 mg or placebo. Mortality ratio (MR) was 136 % at 5 years when comparing the placebo group to the CIA life tables. Pravastatin 40 mg given for close 5 years, decreased LDL cholesterol level by 26% and abolished the increased risk associated with LDL cholesterol (MR = 107 % when comparing pravastatin-treated patients to CIA life table).

In the 4S study, 4444 Scandinavian men and women with coronary disease and high baseline cholesterol (6.75 mmol/l) were given simvastatin or placebo and were followed for 5 years. The placebo group had a MR of 200% when compared to CIA life tables. Simvastatin 20 to 40 mg, when compared to placebo, decreased LDL cholesterol level by 36% and MR to 76%.

Extrapolation of the 4S to 15 years has been proposed using the Gombetz-Markham model extending the benefit of lipid lowering to ten years and actuarial curves to 15 years. At 15 years, MR was 271 % when comparing the placebo group to ultimate life table, and 82 % when comparing the simvastatin group to the placebo group.

In the CARE study, 4159 American and Canadian with previous myocardial infarction with cholesterol similar to the general population (5.4 mmol/l on average) were given pravastatin 40 mg or placebo and were followed for 5 years. In the placebo group, MR was 200 % when compared to the select life tables. In the 2081 patients given pravastatin 40 mg, MR was 94 % when compared to the placebo.

Conclusion :

In primary prevention, reducing serum cholesterol level bring the mortality risk close to the general population.

In the secondary prevention, lipid-lowering agents improve survival in the treated group, by reducing recurrent coronary events and the mortality rate associated with these events.

Introduction

Un taux élevé de cholestérol sérique est associé au développement de l'athéromatose coronarienne et il existe une relation curvi-linéaire entre le cholestérol sérique et la mortalité coronarienne (1). Il a été clairement démontré au cours des deux dernières décades que réduire les niveaux de cholestérol circulants peut prévenir, arrêter et même faire régresser l'athérosclérose coronarienne(2) et réduire les événements coronariens en stabilisant la plaque athéromateuse (3) en la rendant moins susceptible de se fissurer (4) et de provoquer ainsi des événements coronariens aigus.

Notre étude est basée sur trois études impliquant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :4S(4), CARE(5) et WOSCOPS(6) et a pour objectif de :

- 1- vérifier la diminution de la mortalité par les statines dans 4S, CARE et WOSCOPS
- 2- Traduire en termes actuariaux cet effet sur la mortalité en comparant la mortalité des groupes étudiés à la mortalité prévue par les tables.

4S ou Scandinavian Simvastatin Survival Study(4), est une étude de prévention secondaire enrôlant 4444 sujets avec maladie coronarienne connue (angine ou infarctus du myocarde) et des cholestérolémies allant de modérées à hautes, pour une durée de suivi moyenne de 5 ans, dans le but d'évaluer les effets de la réduction des taux de cholestérol avec la simvastatine sur la mortalité de toute cause chez ces patients.

CARE ou Cholesterol And Recurrent Events study(5) est une étude de prévention secondaire utilisant la pravastatine chez des patients ayant fait un infarctus du myocarde, mais avec des taux de cholestérol comparables à la population générale.

WOSCOPS ou West Of Scotland Coronary Prevention Study(6),est une étude à double insu pour une durée moyenne de suivi de 5 ans, dans le but

de déterminer s'il y a réduction de l'incidence combinée d'infarctus du myocarde et de décès par maladie coronarienne avec l'administration de pravastatine chez des hommes sans antécédents de maladie coronarienne et avec des niveaux de cholestérol sériques relativement élevés.

La méthode employée comparera la mortalité observée dans le groupe placebo et dans le groupe traité à la mortalité prévue par la table; cette méthodologie permettra une double analyse, tant en prévention primaire que secondaire.

D'une part, la comparaison de la mortalité entre le groupe placebo et la population normale permettra d'établir l'excès de mortalité liée à la présence de facteurs de risque de maladie coronarienne ou l'association des deux.

D'autre part, la comparaison de la mortalité entre le groupe traité et la population normale permettra de cerner l'impact réel du traitement sur la mortalité excessive liée aux facteurs de risque ou à la maladie coronarienne.

Données des études

4S : 4444 patients avec histoire de maladie coronarienne (angine ou infarctus du myocarde dans les antécédents) et des taux de cholestérol entre 5.5 et 8.0 mmol/l, soumis à une diète ont été divisés de façon aléatoire en deux groupes : L'un de 2221 patients mis sous simvastatine, et l'autre de 2223 patients sous placebo, pour une durée moyenne de suivi de 5.4 ans.(5)

Étaient exclus de l'étude, les sujets ayant une histoire d'infarctus compliqué avec dysfonction myocardique significative ou nécessitant un traitement pour insuffisance cardiaque congestive ou pour arythmie, pouvant augmenter la mortalité et diluer l'effet prévu de la simvastatine sur la mortalité résultant de la progression de l'athérosclérose coronarienne.

Au terme de l'étude :

- Les taux de cholestérol total ont chuté de 25 %, des LDL de 35 % et ceux des HDL ont augmenté de 8 %, avec de rares effets indésirables.
- 256 décès (12 %) ont été notés dans le groupe placebo, comparés à 182 (8 %) dans le groupe sous simvastatine, soit une diminution du risque relatif de 30 % ($p = 0.003$). On a noté 189 décès d'origine coronarienne dans le groupe placebo et 111 cas dans le groupe sous simvastatine
- La survie dans les deux groupes a été de 87.6 % dans le groupe placebo et de 91.3 % dans le groupe sous simvastatine.

CARE : 4159 patients âgés de 21 à 75 ans (moyenne d'âge 59 ans) avec infarctus du myocarde et ayant des niveaux de cholestérol total inférieurs à 240 mg par décilitre (5.4mmol/l) et de HDL de 139 mg /dl (3.5 mmol/l). Cette population a été divisée aléatoirement en deux groupes pour une étude en double aveugle, l'un recevant 40 mg de pravastatine par jour et l'autre un placebo pour une durée de suivi de 5 ans. (6)

Au terme de l'étude, il y a eu 376 décès dont 196 dans le groupe placebo et 180 dans le groupe sous pravastatine avec 9 % de réduction de risque de mortalité ($p = 0.37$).

La fréquence d'événements coronariens fatals ou d'infarctus du myocarde non fatals a été de 10.2 % dans le groupe sous pravastatin et de 13.2 % dans le groupe placebo ($p=0.003$)

Il a été noté également 26 % de réduction dans le recours à des pontages coronariens entre les deux groupes, 23 % de réduction des angioplasties coronariennes et 31 % de réduction dans la fréquence des accidents vasculaires cérébraux.

La réduction du taux d'événements coronariens a été plus marquée chez les femmes que chez les hommes, ainsi que chez les patients avec des niveaux (pré-traitement) de LDL cholestérol élevés.

WOSCOPS : 6595 patients âgés de 45 à 64 ans avec des niveaux de cholestérol moyens de 7.0 mmol /l ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire pour recevoir soit de la pravastatine (40 mg chaque soir) soit un placebo pour une durée de suivi moyenne de 5ans (7).

Au terme de l'étude, il a été noté une réduction de 20 % dans les niveaux plasmatiques de cholestérol, de 26 % dans les niveaux des LDL chez les patients sous pravastatine, cependant il n'a pas été noté de changements dans le groupe traité par placebo.

Il y a eu 248 événements coronariens définis (spécifiés comme infarctus du myocarde fatal ou de décès de cause coronarienne) dans le groupe placebo contre 174 dans le groupe sous pravastatine avec une réduction du risque relatif de 31 %.

Il a été noté 135 décès de toutes causes dans le groupe placebo contre 106 dans le groupe sous traitement, soit une réduction de 22 % ($p = 0.051$) du risque de mortalité globale dans le groupe sous pravastatine.

Analyse de mortalité

1. Méthodologie :

La méthodologie employée est une méthode actuarielle comparant la mortalité observée dans le groupe placebo et sous inhibiteurs de la HMG-CoA réductase avec la mortalité attendue donnée par les tables de mortalité. La plus récente dont nous disposons étant la Table CIA 1986-92, table de mortalité ultime qui correspond à la période des études concernées. Nous avons choisi de comparer nos données avec celles concernant des hommes non-fumeurs, en utilisant les tables de survie "standards" ou ultimes (7) car l'espérance de vie des populations assurées excède celle de la population générale (8).

Les décès sont comptés soit à partir des courbes de survie illustrées et du texte pour 4S(4) soit à partir des articles et de données supplémentaires fournies par les auteurs pour : CARE et WOSCOPS(10)(11).

A partir de ces données nous avons élaboré des tables selon les méthodes usuelles (9). Ces tables contiennent des données correspondant à chaque année de suivi. Pour des commodités de calcul et de comparaison, la durée de suivi de cinq ans a été similaire pour les trois études concernées.

Pour l'étude 4S, l'extrapolation à 15 ans avait été proposée par Rivière et coll.(12) en utilisant le modèle de Gombetz-Markham, nous nous sommes basés sur cette extrapolation pour l'extension de l'étude de la mortalité à 15 ans en utilisant les données de la courbe (Hypothèse B) à partir de 5 ans. Dans ce scénario les avantages cliniques du traitement sont supposés être cumulatifs et la courbe de survie du groupe sous simvastatine continuerait de diverger de celle du groupe sous placebo entre 5 à 10 ans, toutefois avec l'augmentation de l'âge et après 10 ans de suivi, la morbidité et la mortalité

dues à d'autres maladies sont sensées augmenter. Le bénéfice global du traitement par la simvastatine serait dilué et par conséquent dans cette hypothèse les courbes de survie pour les deux groupes divergeraient jusqu'à 10 ans et de là elles continueraient en parallèle jusqu'à 15 ans, la différence absolue dans la survie entre les deux groupes serait constante de 10 à 15 ans.

Nous avons établi cinq intervalles annuels :

Intervalle n°1 : de 0 à 1 an,

Intervalle n°2 : de 1 an - 2 ans,

Intervalle n°3 : de 2 ans à 3 ans,

Intervalle n°4 : de 3 ans à 4 ans

Intervalle n°5 : de 4ans à 5ans.

Ces intervalles ont été combinés en intervalles 1 et 2 (de 0 à 2ans), 3 à 5 (de 2 à 5ans) et de 1 à 5 (de 0 à 5ans).

Les taux de mortalité par intervalle (q) ont été calculés en divisant le nombre de décès (d) à la fin de chaque intervalle par le nombre de survivants (l). Subséquemment, les taux de survie par intervalle (p), les taux de survie cumulatifs (P) et les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité (q) ont été calculés. Les tables sont élaborées en utilisant la quatrième décimale.

Pour l'analyse comparative de mortalité, la mortalité totale ou de toute cause sera utilisé; les calculs ont été faits dans l'ordre de déterminer deux paramètres :

- la proportion de mortalité MR (Mortality Ratio), calculé comme étant le rapport du nombre de décès observés à celui attendu, cette proportion est une décimale, multipliée par 100 nous donnera un pourcentage. Le MR peut être également calculé à partir des moyennes géométriques annuelles des

taux de mortalité observés et attendus (13). Une mortalité normale étant donc une mortalité de 100 %, si le risque de décès est le double de la normale le MR sera de 200%.

- L'excès de taux de mortalité moyen annuel (EDR) (Excess Death Rate) est la différence entre les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité observée et attendue multipliée par 1000 (pour enlever la décimale) arrondie au nombre entier le plus près.

2. Tables de mortalité

Table 1 : WOSCOPS - Mortalité observée dans le groupe sous pravastatine

<i>Années</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 1	3302	12	0.0036	0.9964	0.9964	-
1 – 2	3290	15	0.0045	0.9955	0.9918	-
2 – 3	3275	22	0.0067	0.9933	0.9852	-
3 – 4	3253	30	0.0092	0.9908	0.9762	-
4 – 5	2907	20	0.0069	0.9931	0.9693	-
0 – 2	3302	27	0.0082	0.9918	0.9918	0.0041
2 – 5	3275	72	0.0227	0.9773	0.9693	0.0076
0 – 5	3302	99	0.0307	0.9639	0.9693	0.0062

Table 2 : WOSCOPS - Mortalité observée dans le groupe placebo

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 1	3293	20	0.0060	0.9940	0.9940	-
1 – 2	3273	19	0.0058	0.9942	0.9881	-
2 – 3	3254	26	0.0079	0.9921	0.9804	-
3 – 4	3228	42	0.0130	0.9870	0.9676	-
4 – 5	2864	19	0.0066	0.9934	0.9613	-
0 – 2	3293	39	0.0119	0.9881	0.9881	0.0059
2 – 5	3254	87	0.0272	0.9728	0.9881	0.0093
0 – 5	3293	126	0.0387	0.9613	0.9613	0.0079

Table 3 : WOSCOPS : Mortalité attendue

(Table CIA 1986-92, ultimate mortality table)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	<i>q̃'</i>
0 – 1	3293	17.1	0.0052	0.9948	0.9948	-
1 – 2	3273	18.6	0.0057	0.9943	0.9891	-
2 – 3	3254	20.5	0.0063	0.9936	0.9828	-
3 – 4	3228	22.5	0.0070	0.9930	0.9759	-
4 – 5	2864	22.3	0.0078	0.9922	0.9682	-
0 – 2	3293	35.7	0.0109	0.9891	0.9891	0.0055
2 – 5	3254	65.3	0.0212	0.9788	0.9891	0.0072
0 – 5	3293	101	0.0318	0.9682	0.9682	0.0065

Table 4 : WOSCOPS - Mortalité comparative ,*MR = 100 d / d'* (Mortality Ratio)

<i>Années</i>	Pravastatin / placebo	Pravastatin / life table	Placebo / life table
0 – 2	69	76	109
2 – 5	83	110	133
0 – 5	78	98	125

Table 5 : WOSCOPS - Mortalité comparative*EDR = 1000 (q̃ - q̃')* (Excess Death Rate)

<i>Années</i>	Pravastatin / Placebo	Pravastatin / life table	Placebo / life table
0 – 2	- 2	-1	0
2 – 5	- 2	0	2
0 – 5	- 2	0	1

Table 6 : 4S - Mortalité Observée dans le groupe sous Simvastatine

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 2	2221	61	0.0274	0.9726	0.9726	0.0138
2 – 5	2160	100	0.0463	0.9537	0.9276	0.0157
0 – 5	2221	161	0.0724	0.9276	0.9276	0.0149

Table 7 : 4S - Mortalité Observée dans le groupe placebo

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 2	2223	71	0.0320	0.9680	0.9680	0.0161
2 – 5	2152	141	0.0656	0.9344	0.9045	0.0223
0 – 5	2223	212	0.0955	0.9045	0.9045	0.0197

Table 8 : 4S - Mortalité attendue

(table CIA 1986-92, Ultimate mortality table, male non smoker)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
0 – 2	2223	36.3	0.0164	0.9836	0.9836	0.0082
2 – 5	2152	68.9	0.0324	0.9696	0.9517	0.0109
0 – 5	2223	105.2	0.0483	0.9517	0.9517	0.0098

Table 9 : 4S - Mortalité comparative**MR = 100 d / d' (Mortality Ratio)**

<i>Années</i>	Simvastatin / Placebo	Simvastatin / life table	Placebo / life table
0 – 2	86	168	196
2 – 5	71	145	205
0 – 5	76	153	201

Table 10 : 4S - Mortalité comparative

$EDR = 1000 (\check{q} - \check{q}')$ (Excess Death Rate)

<i>Années</i>	Simvastatin / Placebo	Simvastatin / life table	Placebo life table
0 – 2	- 2	6	8
2 – 5	- 7	5	12
0 – 5	- 5	5	10

Table 10 : 4S - Extension de l'étude à 15 ans.

À partir de 5 ans, les données sont calculées à partir de la courbe (hypothèse B) (12)

Les données concernant l'intervalle 0 - 5 years de l'étude sont conservées.

4S : Simvastatin - Mortalité Observée

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
5 – 10	2060	256	0.1244	0.8756	0.8121	0.0262
10 – 15	1804	848	0.4701	0.5299	0.4303	0.1193
0 – 15	2221	1265	0.5697	0.4303	0.4303	0.0547

Table 11 : 4S - Placebo – Mortalité Observée

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
5 – 10	2011	448	0.2229	0.7771	0.7030	0.0492
10 – 15	1563	890	0.5690	0.4310	0.3030	0.1549
0 – 15	2223	1550	0.6970	0.3030	0.3030	0.0765

Table 12 : 4S - Mortalité attendue, table CIA 1986-92 (men non smokers)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	\check{q}'
5 – 10	2011	168.5	0.0838	0.9162	0.8719	0.0174
10 – 15	1563	226	0.1446	0.8554	0.7458	0.0308
0 – 15	2223	565	0.2542	0.7458	0.7458	0.0194

Table 13 : 4S - Extension à 15 ans – Mortalité comparative*MR = 100 d / d'*

<i>Années</i>	Simvastatin / placebo	Simvastatin / life table	Placebo / life table
5 – 10	57	152	266
10 – 15	95	375	394
0 – 15	82	224	274

Table 14 : 4S - Extension à 15 ans - Mortalité comparative*EDR = 1000 ($\check{q} - \check{q}'$)*

<i>Années</i>	Simvastatin / Placebo	Simvastatin / Life table	Placebo / life table
5 – 10	- 23	9	32
10 – 15	- 36	89	124
0 – 15	- 22	35	57

Table 15 : CARE : Pravastatin - Mortalité Observée

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 2	2081	59	0.0283	0.9717	0.9717	0.0143
2 – 5	2022	110	0.0544	0.9456	0.9188	0.0185
0 – 5	2081	169	0.0812	0.9188	0.9188	0.0167

Table 16 : CARE - Placebo – Mortalité Observée

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d</i>	<i>q</i>	<i>p</i>	<i>P</i>	\check{q}
0 – 2	2087	59	0.0284	0.9716	0.9716	0.0143
2 – 5	2019	121	0.0601	0.9399	0.9132	0.0202
0 – 5	2087	180	0.0868	0.9132	0.9132	0.0179

Table 17 : CARE - Mortalité attendue

(table CIA 1986-92, ultimate mortality table, men non smoker)

<i>Années</i>	<i>l</i>	<i>d'</i>	<i>q'</i>	<i>p'</i>	<i>P'</i>	<i>q̃'</i>
0 – 2	2087	30.4	0.0148	0.9852	0.9852	0.0074
2 – 5	2019	57.8	0.0291	0.9709	0.9565	0.0097
0 – 5	2087	88.2	0.0435	0.9565	0.9565	0.0088

Table 18 :CARE - Mortalité comparative*MR = 100 d / d'*

<i>Années</i>	Pravastatin / Placebo	Pravastatin / life table	Placebo / life table
0 – 2	100	194	194
2 – 5	91	190	209
0 – 5	94	192	204

Table 19 : Mortalité comparative*EDR = 1000 (q̃ - q')*

<i>années</i>	Pravastatin / Placebo	Pravastatin / life table	Placebo / life table
0 – 2	0	7	7
2 – 5	- 2	9	11
0 – 5	- 1	8	9

Figure 3
Woscops : courbes de survie

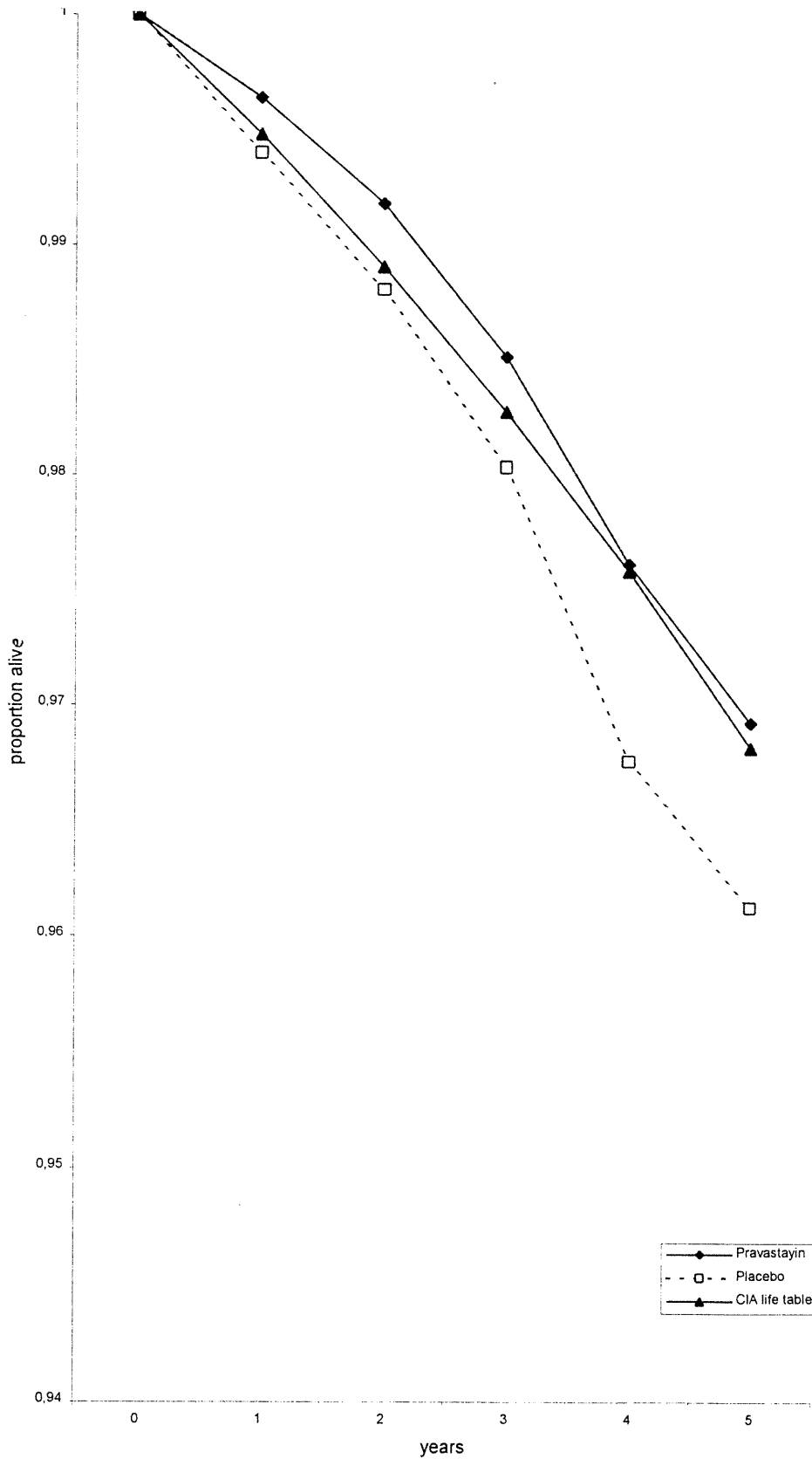


Figure 4
4S: courbes de survie

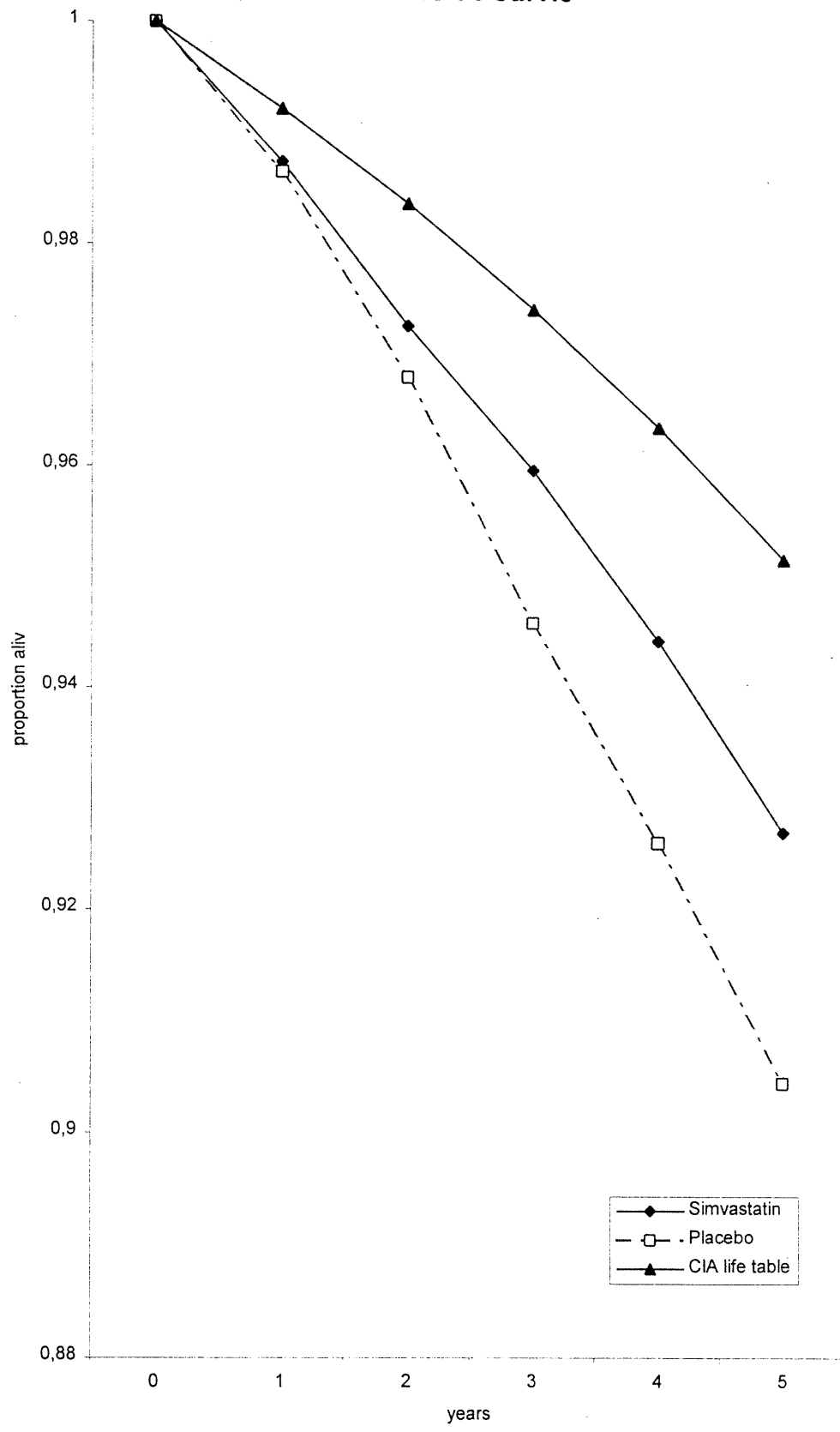
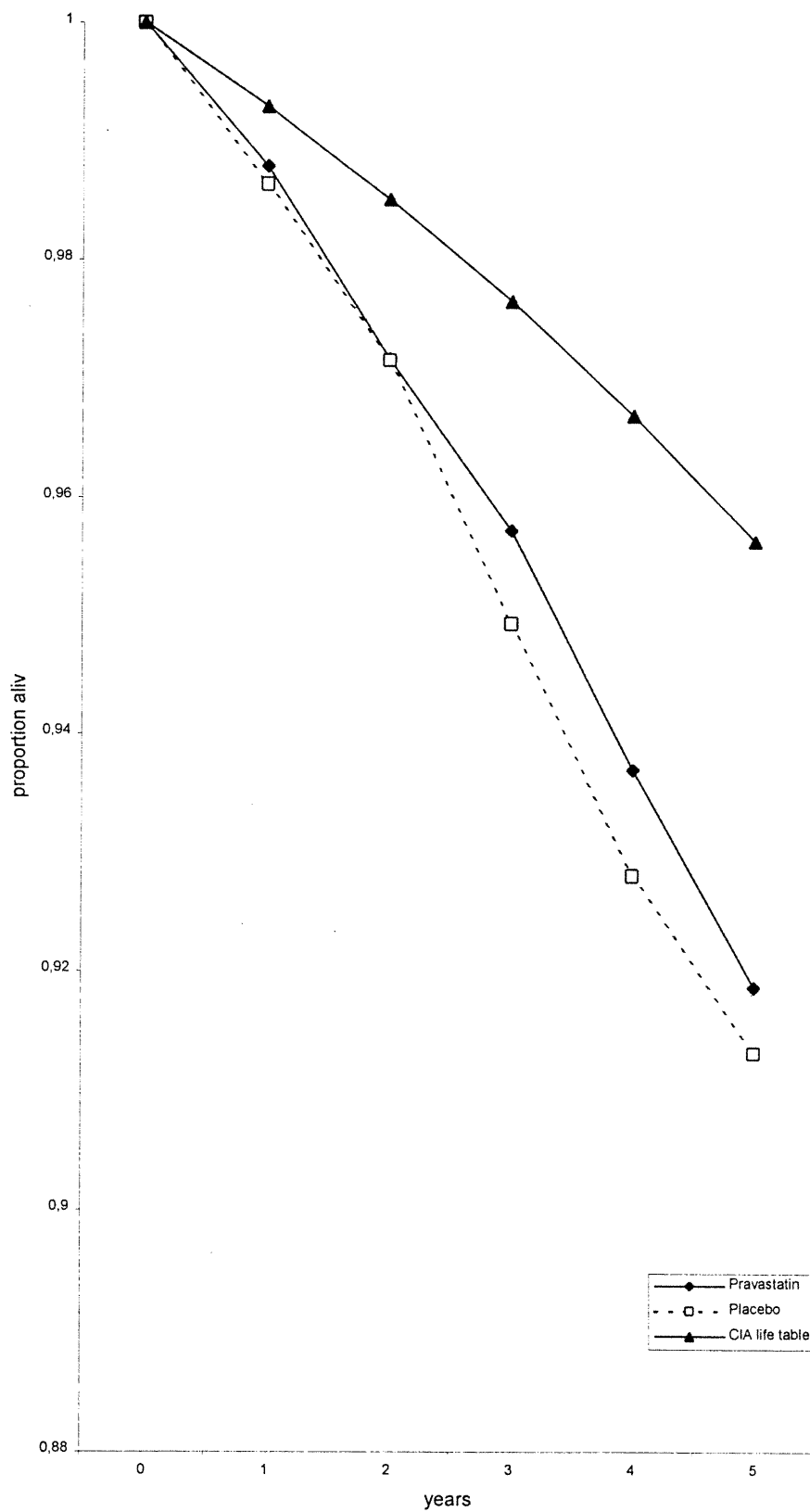


Figure 5
CARE : courbes de survie



Résultats

- Dans WOSCOPS, la comparaison de la mortalité entre le groupe sous pravastatine et le groupe sous placebo à 5 ans permet d'obtenir un MR de 78.5 % et un EDR de - 2 ce qui veut dire que pour 1000 sujets exposés au risque de décès et par année, 2 décès de plus surviennent dans le groupe sous placebo par rapport au groupe sous traitement.

Pour la même durée de suivi, la comparaison de la mortalité du groupe sous placebo avec les taux donnés par la table de mortalité canadienne contemporaine (CIA 1986- Ultimate mortality table) montre un MR de 136 %, soit une augmentation de 36 % de la mortalité chez les hypercholestérolémiques de WOSCOPS par rapport à la population générale; et par 1000 sujets exposés au risque de décès et par année, 2 décès de plus surviennent dans le groupe placebo.

En comparant la mortalité observée dans le groupe sous pravastatine avec celle attendue de la table, on note un MR de 108 %, ce ratio avoisine le taux de mortalité attendu dans la population normale (100%) et un EDR est de 0.4 (arrondi au nombre entier le plus près = 0) montrant ainsi que chez des sujets sans antécédents de maladie coronarienne et avec hypercholestérolémie modérée, l'utilisation de la pravastatine rapproche la mortalité de ces sujets de celle de la population générale, d'autant plus que la comparaison est faite avec une population sélectionnée (sujets non-fumeurs), tandis que dans WOSCOPS les sujets ayant un statut de fumeur représente 44 % des participants de l'étude, et des facteurs multiples de risque sont présents chez environ 20 % des participants.

- Dans 4S, l'analyse de la mortalité sur la durée de suivi de 5 ans montre une mortalité deux fois plus élevée dans le groupe placebo comparé à la table de mortalité canadienne contemporaine, avec un MR de 201 % .

La simvastatine diminue ce risque de moitié après 5 ans de suivi chez ce groupe de coronariens, ce qui se traduit par un MR de 150 % en comparant le groupe sous simvastatine à la population de la table CIA.

Cette réduction dans la mortalité dans le groupe sous simvastatine est traduite également par la diminution de l'EDR. Sur 1000 sujets exposés au risque de décès et par année, 10 décès de plus surviennent dans le groupe sous placebo (EDR = 10) contre cinq décès dans le groupe sous simvastatine (EDR = 5) par rapport à la population de la table CIA.

La comparaison de la mortalité entre les deux groupes de l'étude, montre que la réduction des niveaux de cholestérol dans le groupe sous simvastatine est associée à une baisse de la mortalité dans ce groupe; la réduction des niveaux de cholestérol de 36 % fait baisser le MR à 76 %, ce qui traduit en termes actuariels les résultats..

Les résultats de l'extrapolation de l'étude à 15 ans montrent que dans l'intervalle de suivi de 0 –15 ans, la mortalité du groupe placebo est presque trois fois la mortalité de la population normale, le MR étant de 274 % entre ce groupe comparé à la table de mortalité CIA, alors que la mortalité du groupe traité représente presque deux fois la mortalité normale avec MR de 224 %.

Ces résultats montrent en outre, que la mortalité dans le groupe placebo double à 5 ans et quadruple dans l'intervalle 10 – 15 ans.

En comparant la mortalité du groupe traité et celle prévue par la table de mortalité, on note que, par rapport au groupe placebo, le MR diminue de 50% à cinq ans, de 40 % dans l'intervalle 5 – 10 ans et de presque 5 % dans l'intervalle 10 – 15 ans.

La comparaison de la mortalité du groupe sous simvastatine et le groupe placebo montre un MR 57 % dans l'intervalle de suivi 5 – 10 ans , ce MR passe à 82 % à 15 ans de suivi, ce qui reflète une diminution de l'effet cardioprotecteur du traitement après 10 ans. La comparaison des EDR dans les intervalles 0 – 5 ans et 0 – 15 ans montre également cette diminution de

l'effet protecteur après 15 ans. Ainsi sur 1000 sujets exposés au risque de décès et par année dans l'intervalle 0 – 5 ans, 10 décès de plus sont observés dans le groupe placebo par rapport à la population de la table CIA, contre 5 dans le groupe traité, donc une réduction de 50 % dans le groupe sous simvastatine. Dans l'intervalle 0 – 15 ans, 57 décès de plus sont notés par 1000 sujets exposés et par année dans le groupe placebo par rapport à la population de la table de mortalité canadienne contemporaine (CIA 1986-92, ultimate mortality table), contre 35 décès en plus dans le groupe traité par rapport à la population de la table donc, une diminution de 38 %.

- Dans CARE, le MR est de 94 % entre le groupe sous pravastatine et le groupe sous placebo à 5 ans, il est de 204 % en comparant la mortalité dans ce dernier avec celle de la population de la table de mortalité canadienne contemporaine (CIA 1986-92, ultimate mortality table) ce MR est de 192 % entre la mortalité observée sous pravastatine et celle attendue de la table. Donc, le traitement entraîne une réduction de mortalité de 5.8 %.

Par 1000 sujets exposés au risque de décès et par année, le nombre de décès était le même (EDR = 0) dans le groupe sous pravastatine et dans le groupe sous placebo durant l'intervalle de suivi de 0 – 2 ans.

Durant l'intervalle 2 – 5 ans, sur 1000 sujets exposés et par année deux décès de moins sont notés dans le groupe traité par rapport au groupe sous placebo (EDR = - 2). Ce qui suggère le début de l'effet du traitement après deux ans.

Pour toute la durée de suivi 0 – 5 ans l'EDR est de -1 ce qui traduit que sur 1000 sujets exposés et par années, un décès de moins est noté dans le groupe sous simvastatine par rapport au groupe sous placebo.

Pour le même intervalle, l'EDR est de neuf en comparant la mortalité dans le groupe placebo à celle attendue de la table CIA, et de huit en comparant celle observée sous pravastatine à la mortalité attendue.

Discussion

Les maladies cardio-vasculaires demeurent la principale cause de mortalité dans les pays occidentaux. Malgré l'existence de plus en plus d'évidence que la modification des facteurs de risque de maladie coronarienne peut réduire la morbidité et la mortalité, il y a peu d'études sur l'impact de la modification des facteurs de risque sur l'espérance de vie (14), comparée à l'espérance de vie de la population normale.

L'impact de la réduction des taux de cholestérol plasmatique sur la diminution des événements coronariens et de la mortalité qui leur est reliée tant en prévention primaire que secondaire est réelle.

Le degré de la diminution des lipides rapporté dans les études sur les modifications diététiques et les premiers agents hypolipémiants utilisés était généralement modeste (15) de l'ordre de 10 % (16). D'un autre côté, l'efficacité de ces stratégies était compromise par les problèmes de compliance au traitement et de l'intolérance médicamenteuse (15).

Bien qu'à première vue les résultats de ces études paraissaient non concluants ou même contradictoires, leur revue compréhensive dans un contexte épidémiologique fournit des résultats cohérents. Le gain dans la réduction des maladies coronariennes était relié au degré de la diminution dans les niveaux de cholestérol et de la durée de l'intervention.

L'introduction des inhibiteurs de 3-hydroxy 3- methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase a apporté un nouvel outil thérapeutique puissant. Ces médicaments bien tolérés peuvent produire une réduction soutenue de 25 à 30 % dans les niveaux des LDL et du cholestérol total (15).

L'analyse de nos résultats montre qu'une réduction dans la mortalité globale est notée parmi les groupes sous traitement dans les trois études (4S, WOSCOPS et CARE).

Cette mortalité reste quand même élevée en comparant les groupes traités avec la population de la table CIA à l'exception de WOSCOPS où la mortalité se rapproche de très près de celle donnée par la table, ce qui suggère que la pravastatine diminue le risque de décès excessif lié à l'hypercholestérolémie dans cette population. Cette étude de prévention primaire s'adressait à des sujets ayant pour facteur de risque principal un niveau de cholestérol sérique élevé (supérieur à 7 mmol/l). Cette diminution de la mortalité semble intéressante lorsqu'on prend en considération les critères de sélectivité de la table utilisée, qui s'adresse à une population de sujets non-fumeurs, tandis que dans WOSCOPS les sujets ayant un statut de fumeur représentent presque la moitié des participants (44 %), d'autant plus que la compliance est loin d'être parfaite dans cette étude.

Ceci suggère que l'usage des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase chez les hommes en prévention primaire peut rendre le risque de mortalité comparable à celui de la population générale.

Dans 4S et CARE – toutes les deux des études de prévention secondaire- le niveau de cholestérol sérique ne peut expliquer à lui seul l'excès de mortalité observé entre les participants (groupes traités par les statines et placebo) et la population de la table CIA et il faut tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque plutôt que seulement de l'hyperlipémie, d'autant plus que dans l'étude CARE le niveau de cholestérol sérique n'était pas si élevé et qu'il se rapprochait des niveaux de la population générale.

La réduction de mortalité observée entre le groupe sous traitement et le groupe sous placebo suggère que chez des patients de mêmes conditions de risque, l'usage des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie diminue la mortalité dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

Cette réduction dans la mortalité totale rapportée dans l'étude 4S était due principalement à une diminution de l'incidence des maladies coronariennes (12) et à une réduction dans la mortalité qui leur est associée (17)(18)

L'impact de la réduction des niveaux de cholestérol semble se manifester après les deux premières années de traitement par les statines et cet impact devient significatif à la fin de cinq ans de suivi.

Le bénéfice tiré d'une thérapie hypolipémiante intéresse la majorité des patients coronariens même ceux avec un niveau de cholestérol sérique normal ou modérément élevé (4)

La récurrence des événements coronariens est liée aux niveaux de cholestérol sérique (19). Chez des sujets ayant déjà eu un infarctus, le risque de récurrence est neuf fois plus élevé chez des femmes avec des niveaux de cholestérol dépassant les 7.11 mmol/l comparé à celles dont les niveaux de cholestérol sont inférieurs à 5.17 mmol/l, ce risque est 4 fois plus chez les hommes avec les mêmes niveaux. Chez les hommes et chez les femmes à la fois, le risque de décès par cause coronarienne est deux fois plus élevé si les niveaux de cholestérol sont supérieurs à 7.11 mmol/l que s'il est de 5.17 mmol/l .

En prévention secondaire, l'impact de la diminution des taux de cholestérol sérique sur la réduction de la récurrence des événements coronariens est rapporté dans plusieurs études.

L'espérance de vie estimée chez des patients avec maladie coronarienne dépend de l'âge, du sexe et des niveaux pré-traitement de cholestérol (17).

À 35 ans l'espérance de vie va de 25 à 35 ans pour des valeurs de cholestérol sérique de 8.0 et de 5.5 mmol/l respectivement, avec un gain de 10 ans de vie.

Cette espérance de vie est de 13 ans et 19 ans pour les mêmes valeurs de cholestérol avec un gain dans les années de vie qui est de 6 ans chez des sujets de 59 ans. Ce même gain s'observe chez les sujets de 70 ans.

Utilisant le modèle de Markov, Grover et al.(20) ont démontré que les années de vie sauvées par la modification des lipides dépend de l'âge, du sexe et de la présence ou non de facteurs de risque autre que l'hypercholestérolémie.

Ainsi, en prévention primaire chez un homme de 40 ans, le nombre d'années de vie sauvées passe de 2.50 années pour un seul facteur de risque à 4.74 années en présence de 3 facteurs.

En prévention secondaire, ce nombre d'années gagnées va de 3.84 en présence d'un seul facteur de risque à 4.65 années s'il existe 3 facteurs de risque.

À 70 ans, le nombre d'années de vie gagnées en prévention primaire est de 0.43 en présence d'un seul facteur de risque. Le groupe expérimental était mis sous la diète méditerranéenne et de 0.78 en présence de 3 facteurs.

En prévention secondaire 0.58 année de vie gagnée s'il y a un seul facteur de risque et 0.65 en présence de trois facteurs.

En modélisant la mortalité d'un groupe hypothétique de 1000 patients, en se basant sur les données de l'étude de Framingham (22) pour estimer la mortalité et la morbidité annuelles pour une durée de suivi de 10 ans et en considérant qu'après 10 ans la mortalité des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde est la même que pour les sujets n'ayant jamais présenté d'infarctus du myocarde non fatal (23), Ashraf et al.(21) rapportent dans une analyse de coût-efficacité de la pravastatine en prévention secondaire que l'usage de la pravastatine en prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires augmente l'espérance de vie de 0.11 années/patient chez l'homme avec maladie coronarienne ayant un seul facteur de risque additionnel et de 0.21 année/patient chez l'homme avec maladie coronarienne et plus de trois facteurs de risque additionnels.

En plus de la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les patients avec maladie coronarienne, il y a une diminution marquée dans l'usage des services de santé et des coûts associés aux maladies cardio-vasculaires.

Conclusion

En prévention primaire le risque de mortalité associé à une hypercholestérolémie bien contrôlée par les inhibiteurs de la HMG CoA réductase se rapproche de celui de la population générale.

En prévention secondaire, ces agents hypolipémiants améliorent la survie du groupe traité en réduisant la récurrences des événements coronariens et la mortalité qui leur est reliée, ce qui aura un impact sur la mortalité globale, impact d'autant plus important que la cholestérolémie de base sera élevée.

Références

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group
Multiple Risk Factor Intervention Trial : Risk factor changes and mortality results
JAMA 1982; 248 :1465-1477
2. Larosa JC.
Cholesterol lowering, low cholesterol , and mortality
Am J Cardiol 1993; 72 :776-786
3. Lee RT, Libby P.
The unstable atheroma
Arterioscler Thromb Vasc Biol.1997;17 :1859-1867
4. Merz CNB ; Rozanski A; Forester JS.
The secondary prevention of coronary artery disease
Am J Med. 1997;102 :572-581
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
Lancet 1994; 344 :1383-89
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye AL, Rouleau J, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun Chuan-Chuan, Davis BR, Braunwald E.
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.
N Engl J Med. 1996; 335 :1001-1009
7. Shepherd J, Gobbe SM, Ford I, Isles GA, Lorimer R, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.
N Engl J Med 1995; 333 : 1301-1307
8. Pokorski RJ.
Mortality methodology and analysis seminar
J.Ins.Med.,20,no.4 (1988) 20-45
9. Iacovino JR.
Aquick hit method of evaluating mortality using percent survival at five and ten years.
Journal of Insurance Medicine, 1997, 29 : 185-186

10. Moyer LA (for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators)
Personal communication
11. Ford I (for the West Of Scotland Coronary Prevention Study Group) :
Personal communication
12. Rivière M, Wang S, Leclerc C, Fitzsimon C, Tretiak R..
Cost effectiveness of simvastatin in the secondary prevention of coronary artery disease in Canada.
Can. Med. Assoc J. 1997;156 :991-997
13. Iacovino JR.
Mortality analysis of complete right and left bundle branch block in selected community population.
Journal of Insurance Medicine 1997;29 :91-99
14. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson ANA, Goldman L..
Expected gain in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications.
Circulation 1991 ; 83 : 1194-1201
15. Warnica W.
Lipid- lowering therapy after myocardial infarction : Is it worth it?
Can Med Assoc J 1997;156 :1005-1007
16. Yusuf S, Anand S.
Cost of prevention : the case of lipid lowering
Circulation. 1996; 93 :1774-1776
17. Johannesson M, Jonsson B, Kjerkshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H.
Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol level in patients with coronary heart disease.
N Engl J Med 1997;336 :332-336
18. Kjerkshus J, Pedersen TR.
Reducing the risk of coronary events : evidence from the scandinavian simvastatin survival study (4S).
Am J Cardiol 1995;76(9) : 64C-68C
19. Larosa JC
Unresolved issue in early trials of cholesterol lowering
Am J Cardiol 1995; 76 :5C-9C

20. Grover S; Paquet S; Levinton C; Goupal L; Zowall H.
Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease
Arch Intern Med. 1998;158 :655-662
21. Ashraf T, Hay JW, Pitt B, Wittels E, Crouse J, Davidson M, Furberg
CD, Radican L.
Cost effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary
artery disease.
Am J Cardiol. 1996;78 :409-41
22. Framingham Study, Section 35. Survival Following Initial Cardiovascular
Events.
U.S. Department of Health and Human Services ; NIH Pub. No 88-2969.
1988 : 37- 204
23. Sigler LH.
Long-term survival following myocardial infarction : report on 255 patients
living 10 years after the first attack.
Am J Cardiol 1962; 9 :547-557

Conclusion générale

De nombreuses études chez des patients coronariens démontrent que la correction des facteurs de risque augmente la survie globale, améliore la qualité de vie, diminue le recours à des procédures tels que les angioplasties, les pontages coronariens et réduisent l'incidence d'infarctus du myocarde subséquents. De plus, la réduction des concentrations de cholestérol par des moyens diététiques, médicamenteux ou les deux, réduit l'incidence des événements coronariens majeurs (fatals et non fatals). Cette stratégie nécessite la compliance des patients aux différentes interventions.

Les interventions diététiques en prévention primaire sont efficaces pour réduire la mortalité coronarienne et cardio-vasculaire en général. L'impact reste modeste sur la mortalité de toutes causes.

En prévention secondaire, cet effet reste également modeste avec la diète prudente classique. Seule la diète méditerranéenne donne des résultats remarquables, réduisant la récurrence d'infarctus du myocarde, la survenue d'autres événements cardiaques et améliorant la mortalité totale.

Ainsi, parmi le large éventail de régimes diététiques qui existent à travers le monde, l'éducation nutritionnelle devrait se concentrer sur des diètes tel la diète méditerranéenne ayant montré son efficacité, lorsqu'une adhérence élevée et continue de la part des usagers est observée.

L'introduction des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase a apporté un nouvel outil thérapeutique puissant, ces médicaments sont généralement bien tolérés et peuvent produire une réduction soutenue dans les niveaux des LDL et du cholestérol total.

En prévention primaire, ces agents peuvent annuler le risque de mortalité élevée lié à l'hypercholestérolémie en le rendant comparable à la population normale.

En prévention secondaire, le bénéfice intéresse la majorité des patients coronariens même ceux avec un niveau de cholestérol sérique normal ou modérément élevé. En plus de la réduction de la morbidité et de la mortalité chez ces patients, il y a une diminution marquée dans l'usage des services de santé et des coûts associés aux maladies cardio-vasculaires.

ANNEXE

Tables de mortalité

Table CIA 1986-92, homme, non fumeur
Ultimate mortality table
age last birthday

âge	100,000 qx homme non fumeur
16	70
17	81
18	89
19	94
20	97
21	97
22	96
23	95
24	94
25	95
26	97
27	99
28	101
29	104
30	107
31	111
32	116
33	118
34	119
35	117
36	115
37	115
38	116
39	120
40	126
41	136
42	146
43	158
44	171
45	186
46	203
47	222
48	242
49	265
50	291
51	319
52	350
53	385
54	424
55	468
56	516
57	571
58	633

table CIA 1986-92 (suite)

âge	100,000qx
59	703
60	782
61	871
62	972
63	1086
64	1216
65	1362
66	1526
67	1712
68	1921
69	2155
70	2417
71	2710
72	3035
73	3397
74	3797
75	4239
76	4726
77	5260
78	5845
79	6484
80	7181
81	7938
82	8760
83	9651
84	10614
85	11654
86	12775
87	13982
88	15280
89	15674
90	18170
91	19774
92	21489
93	23323
94	25279
95	27362
96	29575
97	31920
98	34399
99	37117
100	40717
101	46380
102	55452
103	69529

**LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION
UNITED STATES, 1979-81**

AGE INTERVAL	PROPORTION DYING	OF 100,000 BORN ALIVE		STATIONARY POPULATION		AVERAGE REMAINING LIFETIME
PERIOD OF LIFE BETWEEN TWO AGES	PROPORTION OF PERSONS ALIVE AT BEGINNING OF AGE INTERVAL DYING DURING INTERVAL	NUMBER LIVING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL	NUMBER DYING DURING AGE INTERVAL	IN THE AGE INTERVAL	IN THIS AND ALL SUBSEQUENT AGE INTERVALS	AVERAGE NUMBER OF YEARS OF LIFE REMAINING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
x to $x+t$	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
DAYS						
0-1	0.00463	100,000	463	273	7,387,758	73.88
1-7	0.00246	99,537	245	1,635	7,387,485	74.22
7-28	0.00139	99,292	138	5,708	7,385,850	74.38
28-365	0.00418	99,154	414	91,357	7,380,142	74.43
YEARS						
0-1	0.01260	100,000	1,260	98,973	7,387,758	73.88
1-2	0.00093	98,740	92	98,694	7,288,785	73.82
2-3	0.00065	98,648	64	98,617	7,190,091	72.89
3-4	0.00050	98,584	49	98,560	7,091,474	71.93
4-5	0.00040	98,535	40	98,515	6,992,914	70.97
5-6	0.00037	98,495	36	98,477	6,894,399	70.00
6-7	0.00033	98,459	33	98,442	6,795,922	69.02
7-8	0.00030	98,426	30	98,412	6,697,480	68.05
8-9	0.00027	98,396	26	98,383	6,599,068	67.07
9-10	0.00023	98,370	23	98,358	6,500,685	66.08
10-11	0.00020	98,347	19	98,338	6,402,327	65.10
11-12	0.00019	98,328	19	98,319	6,303,989	64.11
12-13	0.00025	98,309	24	98,297	6,205,670	63.12
13-14	0.00037	98,285	37	98,266	6,107,373	62.14
14-15	0.00053	98,248	52	98,222	6,009,107	61.16
15-16	0.00069	98,196	67	98,163	5,910,885	60.19
16-17	0.00083	98,129	82	98,087	5,812,722	59.24
17-18	0.00095	98,047	94	98,000	5,714,635	58.28
18-19	0.00105	97,953	102	97,902	5,616,635	57.34
19-20	0.00112	97,851	110	97,796	5,518,733	56.40
20-21	0.00120	97,741	118	97,682	5,420,937	55.46
21-22	0.00127	97,623	124	97,561	5,323,255	54.53
22-23	0.00132	97,499	129	97,435	5,225,694	53.60
23-24	0.00134	97,370	130	97,306	5,128,259	52.67
24-25	0.00133	97,240	130	97,175	5,030,953	51.74
25-26	0.00132	97,110	128	97,046	4,933,778	50.81
26-27	0.00131	96,982	126	96,919	4,836,732	49.87
27-28	0.00130	96,856	126	96,793	4,739,813	48.94
28-29	0.00130	96,730	126	96,667	4,643,020	48.00
29-30	0.00131	96,604	127	96,541	4,546,353	47.06

(continued)
LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION
UNITED STATES, 1979-81

AGE INTERVAL	PROPORTION DYING	OF 100,000 BORN ALIVE		STATIONARY POPULATION		AVERAGE REMAINING LIFETIME
PERIOD OF LIFE BETWEEN TWO AGES	PROPORTION OF PERSONS ALIVE AT BEGINNING OF AGE INTERVAL DYING DURING INTERVAL	NUMBER LIVING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL	NUMBER DYING DURING AGE INTERVAL	IN THE AGE INTERVAL	IN THIS AND ALL SUBSEQUENT AGE INTERVALS	AVERAGE NUMBER OF YEARS OF LIFE REMAINING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
x to $x+t$	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
30-31	0.00133	96,477	127	96,414	4,449,812	46.12
31-32	0.00134	96,350	130	96,284	4,353,398	45.18
32-33	0.00137	96,220	132	96,155	4,257,114	44.24
33-34	0.00142	96,088	137	96,019	4,160,959	43.30
34-35	0.00150	95,951	143	95,880	4,064,940	42.36
35-36	0.00159	95,808	153	95,731	3,969,060	41.43
36-37	0.00170	95,655	163	95,574	3,873,329	40.49
37-38	0.00183	95,492	175	95,404	3,777,755	39.56
38-39	0.00197	95,317	188	95,224	3,682,351	38.63
39-40	0.00213	95,129	203	95,027	3,587,127	37.71
40-41	0.00232	94,926	220	94,817	3,492,100	36.79
41-42	0.00254	94,706	241	94,585	3,397,283	35.87
42-43	0.00279	94,465	264	94,334	3,302,698	34.96
43-44	0.00306	94,201	288	94,057	3,208,364	34.06
44-45	0.00335	93,913	314	93,756	3,114,307	33.16
45-46	0.00366	93,599	343	93,427	3,020,551	32.27
46-47	0.00401	93,256	374	93,069	2,927,124	31.39
47-48	0.00442	92,882	410	92,677	2,834,055	30.51
48-49	0.00488	92,472	451	92,246	2,741,378	29.65
49-50	0.00538	92,021	495	91,773	2,649,132	28.79
50-51	0.00589	91,526	540	91,256	2,557,359	27.94
51-52	0.00642	90,986	584	90,695	2,466,103	27.10
52-53	0.00699	90,402	631	90,086	2,375,408	26.28
53-54	0.00761	89,771	684	89,430	2,285,322	25.46
54-55	0.00830	89,087	739	88,717	2,195,892	24.65
55-56	0.00902	88,348	797	87,950	2,107,175	23.85
56-57	0.00978	87,551	856	87,122	2,019,225	23.06
57-58	0.01059	86,695	919	86,236	1,932,103	22.29
58-59	0.01151	85,776	987	85,283	1,845,867	21.52
59-60	0.01254	84,789	1,063	84,258	1,760,584	20.76
60-61	0.01368	83,726	1,145	83,153	1,676,326	20.02
61-62	0.01493	82,581	1,233	81,965	1,593,173	19.29
62-63	0.01628	81,348	1,324	80,686	1,511,208	18.58
63-64	0.01767	80,024	1,415	79,316	1,430,522	17.88
64-65	0.01911	78,609	1,502	77,859	1,351,206	17.19

(continued)
LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION
UNITED STATES, 1979-81

AGE INTERVAL	PROPORTION DYING	OF 100,000 BORN ALIVE		STATIONARY POPULATION		AVERAGE REMAINING LIFETIME
		PERIOD OF LIFE BETWEEN TWO AGES	PROPORTION OF PERSONS ALIVE AT BEGINNING OF AGE INTERVAL DYING DURING INTERVAL	NUMBER LIVING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL	NUMBER DYING DURING AGE INTERVAL	IN THE AGE INTERVAL
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
x to $x+t$	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
65-66	0.02059	77,107	1,587	76,314	1,273,347	16.51
66-67	0.02216	75,520	1,674	74,683	1,197,033	15.85
67-68	0.02389	73,846	1,764	72,964	1,122,350	15.20
68-69	0.02585	72,082	1,864	71,150	1,049,386	14.56
69-70	0.02806	70,218	1,970	69,233	978,236	13.93
70-71	0.03052	68,248	2,083	67,206	909,003	13.32
71-72	0.03315	66,165	2,193	65,069	841,797	12.72
72-73	0.03593	63,972	2,299	62,823	776,728	12.14
73-74	0.03882	61,673	2,394	60,476	713,905	11.58
74-75	0.04184	59,279	2,480	58,039	653,429	11.02
75-76	0.04507	56,799	2,560	55,520	595,390	10.48
76-77	0.04867	54,239	2,640	52,919	539,870	9.95
77-78	0.05274	51,599	2,721	50,238	486,951	9.44
78-79	0.05742	48,878	2,807	47,475	436,713	8.93
79-80	0.06277	46,071	2,891	44,626	389,238	8.45
80-81	0.06882	43,180	2,972	41,694	344,612	7.98
81-82	0.07552	40,208	3,036	38,689	302,918	7.53
82-83	0.08278	37,172	3,077	35,634	264,229	7.11
83-84	0.09041	34,095	3,083	32,553	228,595	6.70
84-85	0.09842	31,012	3,052	29,486	196,042	6.32
85-86	0.10725	27,960	2,999	26,461	166,556	5.96
86-87	0.11712	24,961	2,923	23,500	140,095	5.61
87-88	0.12717	22,038	2,803	20,636	116,595	5.29
88-89	0.13708	19,235	2,637	17,917	95,959	4.99
89-90	0.14728	16,598	2,444	15,376	78,042	4.70
90-91	0.15868	14,154	2,246	13,031	62,666	4.43
91-92	0.17169	11,908	2,045	10,886	49,635	4.17
92-93	0.18570	9,863	1,831	8,948	38,749	3.93
93-94	0.20023	8,032	1,608	7,228	29,801	3.71
94-95	0.21495	6,424	1,381	5,733	22,573	3.51
95-96	0.22976	5,043	1,159	4,463	16,840	3.34
96-97	0.24338	3,884	945	3,412	12,377	3.19
97-98	0.25637	2,939	754	2,562	8,965	3.05
98-99	0.26868	2,185	587	1,892	6,403	2.93
99-100	0.28030	1,598	448	1,374	4,511	2.82

(continued)
LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION
UNITED STATES, 1979-81

AGE INTERVAL	PROPORTION DYING	OF 100,000 BORN ALIVE		STATIONARY POPULATION		AVERAGE REMAINING LIFETIME
PERIOD OF LIFE BETWEEN TWO AGES	PROPORTION OF PERSONS ALIVE AT BEGINNING OF AGE INTERVAL DYING DURING INTERVAL	NUMBER LIVING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL	NUMBER DYING DURING AGE INTERVAL	IN THE AGE INTERVAL	IN THIS AND ALL SUBSEQUENT AGE INTERVALS	AVERAGE NUMBER OF YEARS OF LIFE REMAINING AT BEGINNING OF AGE INTERVAL
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
x to $x+t$	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
100-101	0.29120	1,150	335	983	3,137	2.73
101-102	0.30139	815	245	692	2,154	2.64
102-103	0.31089	570	177	481	1,462	2.57
103-104	0.31970	393	126	330	981	2.50
104-105	0.32786	267	88	223	651	2.44
105-106	0.33539	179	60	150	428	2.38
106-107	0.34233	119	41	99	278	2.33
107-108	0.34870	78	27	64	179	2.29
108-109	0.35453	51	18	42	115	2.24
109-110	0.35988	33	12	27	73	2.20

TABLE 1. LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION: UNITED STATES, 1959-61—Con.

AGE INTERVAL	PROPORTION DYING	OF 100,000 BORN ALIVE		STATIONARY POPULATION		AVERAGE REMAINING LIFETIME
	Proportion of persons alive at beginning of age interval dying during interval	Number living at beginning of age interval	Number dying during age interval	In the age interval	In this and all subsequent age intervals	Average number of years of life remaining at beginning of age interval
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
x to $x+t$	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
YEARS						
50-51.....	.00774	88,756	687	88,412	2,244,814	25.29
51-52.....	.00852	88,069	751	87,693	2,156,402	24.49
52-53.....	.00929	87,318	811	86,713	2,068,709	23.69
53-54.....	.01005	86,507	870	86,072	1,981,796	22.91
54-55.....	.01082	85,637	926	85,174	1,895,724	22.14
55-56.....	.01161	84,711	983	84,220	1,810,550	21.37
56-57.....	.01249	83,728	1,047	83,204	1,726,330	20.62
57-58.....	.01352	82,681	1,117	82,123	1,643,126	19.87
58-59.....	.01473	81,564	1,202	80,962	1,561,003	19.14
59-60.....	.01611	80,362	1,295	79,715	1,480,041	18.42
60-61.....	.01761	79,067	1,392	78,371	1,400,326	17.71
61-62.....	.01917	77,675	1,489	76,930	1,321,955	17.02
62-63.....	.02082	76,186	1,586	75,393	1,245,025	16.34
63-64.....	.02252	74,600	1,680	73,760	1,169,632	15.68
64-65.....	.02431	72,920	1,773	72,033	1,095,872	15.03
65-66.....	.02622	71,147	1,866	70,214	1,023,839	14.39
66-67.....	.02828	69,281	1,959	68,302	953,625	13.76
67-68.....	.03053	67,322	2,055	66,295	885,323	13.15
68-69.....	.03301	65,267	2,155	64,189	819,028	12.55
69-70.....	.03573	63,112	2,255	61,985	754,839	11.96
70-71.....	.03866	60,857	2,352	59,681	692,854	11.38
71-72.....	.04182	58,505	2,447	57,282	633,173	10.82
72-73.....	.04530	56,058	2,539	54,788	575,891	10.27
73-74.....	.04915	53,519	2,631	52,204	521,103	9.74
74-75.....	.05342	50,888	2,718	49,529	468,899	9.21
75-76.....	.05799	48,170	2,794	46,773	419,370	8.71
76-77.....	.06296	45,376	2,857	43,948	372,597	8.21
77-78.....	.06867	42,519	2,920	41,059	328,649	7.73
78-79.....	.07535	39,599	2,983	38,108	287,590	7.26
79-80.....	.08302	36,616	3,040	35,096	249,482	6.81
80-81.....	.09208	33,576	3,092	32,030	214,386	6.39
81-82.....	.10219	30,484	3,115	28,926	182,356	5.98
82-83.....	.11244	27,369	3,078	25,830	153,430	5.61
83-84.....	.12195	24,291	2,962	22,811	127,600	5.25
84-85.....	.13067	21,329	2,787	19,935	104,789	4.91
85-86.....	.14380	18,562	2,666	17,209	84,854	4.58
86-87.....	.15816	15,876	2,511	14,620	67,645	4.26
87-88.....	.17355	13,365	2,320	12,205	53,025	3.97
88-89.....	.19032	11,045	2,102	9,995	40,820	3.70
89-90.....	.20835	8,943	1,863	8,011	30,825	3.45
90-91.....	.22709	7,080	1,608	6,276	22,814	3.22
91-92.....	.24598	5,472	1,346	4,799	16,538	3.02
92-93.....	.26477	4,126	1,092	3,580	11,739	2.85
93-94.....	.28284	3,034	858	2,605	8,159	2.69
94-95.....	.29952	2,176	652	1,849	5,554	2.55
95-96.....	.31416	1,524	479	1,285	3,705	2.43
96-97.....	.32915	1,045	344	873	2,420	2.32
97-98.....	.34450	701	241	580	1,547	2.21
98-99.....	.36018	460	166	377	967	2.10
99-100.....	.37616	294	111	239	590	2.01
100-101.....	.39242	183	72	147	351	1.91
101-102.....	.40891	111	45	89	204	1.83
102-103.....	.42562	66	28	52	115	1.75
103-104.....	.44250	38	17	29	63	1.67
104-105.....	.45951	21	10	17	34	1.60
105-106.....	.47662	11	5	8	17	1.53
106-107.....	.49378	6	3	5	9	1.46
107-108.....	.51095	3	2	2	4	1.40
108-109.....	.52810	1	0	1	2	1.35
109-110.....	.54519	1	1	1	1	1.29

SECTION 5 - LIFE TABLES (continued)

TABLE 5-2. Number of Survivors at Single Years of Age, Out of 100,000 Born Alive, by Color and Sex: United States, 1974

AGE	TOTAL			WHITE			ALL OTHER		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
40	94,021	92,303	95,755	94,724	93,201	96,286	89,815	86,480	92,853
41	93,760	91,976	95,558	94,501	92,922	96,120	89,299	85,813	92,469
42	93,475	91,622	95,342	94,257	92,618	95,936	88,746	85,110	92,049
43	93,163	91,235	95,105	93,987	92,282	95,734	88,155	84,366	91,595
44	92,820	90,807	94,846	93,686	91,905	95,511	87,524	83,576	91,109
45	92,442	90,333	94,565	93,351	91,481	95,265	86,851	82,735	90,592
46	92,027	89,807	94,259	92,978	91,005	94,994	86,133	81,840	90,043
47	91,572	89,227	93,926	92,565	90,475	94,697	85,368	80,889	89,459
48	91,077	88,595	93,567	92,112	89,892	94,374	84,555	79,882	88,837
49	90,544	87,913	93,181	91,622	89,259	94,026	83,691	78,818	88,171
50	89,972	87,182	92,761	91,095	88,578	93,652	82,755	77,698	87,458
51	89,360	86,401	92,323	90,529	87,848	93,251	81,805	76,522	86,694
52	88,703	85,563	91,846	89,920	87,061	92,819	80,779	75,287	85,878
53	87,995	84,660	91,334	89,260	86,209	92,353	79,693	73,984	85,011
54	87,229	83,680	90,782	88,542	85,279	91,847	78,539	72,600	84,094
55	86,398	82,615	90,186	87,758	84,262	91,297	77,313	71,126	83,126
56	85,499	81,460	89,544	86,904	83,154	90,699	76,015	69,559	82,111
57	84,529	80,215	88,854	85,978	81,953	90,052	74,646	67,906	81,044
58	83,484	78,874	88,110	84,976	80,653	89,352	73,207	66,178	79,916
59	82,359	77,432	87,308	83,893	79,248	88,596	71,698	64,391	78,713
60	81,149	75,886	86,444	82,724	77,734	87,781	70,121	62,559	77,426
61	79,850	74,233	85,510	81,465	76,107	86,901	68,468	60,682	76,039
62	78,460	72,474	84,503	80,115	74,368	85,953	66,741	58,760	74,556
63	76,985	70,612	83,430	78,676	72,519	84,939	64,965	56,806	73,010
64	75,433	68,654	82,299	77,154	70,564	83,864	63,174	54,833	71,449
65	73,810	66,604	81,114	75,553	68,507	82,728	61,387	52,851	69,901
66	72,120	64,469	79,876	73,872	66,350	81,529	59,631	50,877	68,396
67	70,355	62,248	78,572	72,107	64,096	80,255	57,889	48,905	66,910
68	68,500	59,935	77,179	70,247	61,743	78,890	56,087	46,893	65,344
69	66,532	57,522	75,664	68,278	59,290	77,410	54,124	44,783	63,564
70	64,437	55,005	74,003	66,191	56,737	75,797	51,933	42,537	61,482
71	62,214	52,391	72,190	63,988	54,093	74,049	49,488	40,143	59,060
72	59,870	49,691	70,226	61,673	51,308	72,161	46,834	37,632	56,352
73	57,407	46,916	68,104	59,237	48,565	70,113	44,064	35,067	53,475
74	54,829	44,080	65,817	56,670	45,687	67,881	41,309	32,533	50,597
75	52,144	41,198	63,364	53,969	42,743	65,450	38,669	30,097	47,841
76	49,362	38,287	60,748	51,141	39,748	62,819	36,186	27,790	45,262
77	46,498	35,365	57,977	48,202	36,722	60,000	33,855	25,615	42,841
78	43,568	32,454	55,065	45,175	33,692	57,011	31,642	23,558	40,529
79	40,593	29,576	52,029	42,087	30,687	53,877	29,509	21,601	38,267
80	37,595	26,757	48,887	38,966	27,737	50,623	27,431	19,736	36,017
81	34,598	24,025	45,659	35,840	24,873	47,271	25,408	17,969	33,770
82	31,630	21,410	42,367	32,736	22,126	43,845	23,465	16,325	31,550
83	28,720	18,946	39,036	29,862	19,529	40,364	21,658	14,845	29,421
84	25,899	16,687	35,690	26,703	17,113	36,847	20,069	13,588	27,479
85	23,201	14,611	32,358	23,826	14,912	33,311	18,806	12,630	25,856