



T. BROUSSEAU
Inserm U744, Institut Pasteur de
Lille et Université Lille 2, LILLE.

Evaluation du risque cardiovasculaire : quoi de neuf ?

A l'origine d'une forte morbi-mortalité en population et d'un coût socio-économique particulièrement lourd, l'athérosclérose et ses conséquences font l'objet d'une attention soutenue de la part du corps médical, de la communauté scientifique et des pouvoirs institutionnels. Une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique de l'athérogenèse et l'introduction sur le marché de molécules thérapeutiques notablement actives pour la prise en charge de certains facteurs de risque cardiovasculaire fréquents comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète de type 2 ont largement ouvert la possibilité d'envisager des stratégies de dépistage et de prévention du risque rationalisées, individualisées et applicables à l'échelle de la population.

DES ALGORITHMES SIMPLIFIES

Dans un contexte multifactoriel, la prévention de l'athérosclérose et des épisodes cardiovasculaires aigus qui lui sont attachés nécessite une évaluation et une prise en charge globale des facteurs de risque. Cette évaluation s'appuie sur des algorithmes décisionnels consistant à procéder à la sommation simple d'un nombre limité de facteurs de risque et permettant d'évaluer le risque absolu (ou global) ou l'augmentation de risque de maladie cardiovasculaire à une échéance donnée, généralement 10 années. Certes critiquable à divers titres, la sommation présente l'intérêt d'être aisément utilisable en pratique clinique de routine.

Outre l'âge, le sexe et les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, facteurs de risque non modifiables mais permettant d'affiner l'approche interventionnelle, les algorithmes actuellement proposés prennent en compte la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète de type 2. L'athérosclérose bénéficie ainsi, d'ores et déjà, de recommandations solidement étayées

sur le plan scientifique mais en évolution constante : l'année écoulée a vu la publication d'une version amendée des recommandations européennes en matière de prévention et de prise en charge du risque cardiovasculaire en pratique clinique [1].

DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS

Parallèlement, l'intense activité de recherche, tant au niveau mécanistique que clinique, développée ces dernières années autour de l'athérogenèse conduit à l'émergence de marqueurs biologiques, ou biomarqueurs, ayant possiblement vocation à entrer dans les algorithmes décisionnels. Sans viser l'exhaustivité, le **tableau 1** présente une liste de ces biomarqueurs qui font aujourd'hui l'actualité dans le domaine.

- Hypertriglycéridémie.
- LDL petites et denses.
- Homocystéine.
- Lp(a).
- Facteurs prothrombotiques (fibrinogène, PAI-1).
- D-dimères.
- Ratio albumine/créatinine urinaire.
- Protéine C-réactive (CRP) et CRP ultrasensible (CRP_{us}).
- Peptide natriurétique de type B (BNP) et fragment N-terminal (NT-proBNP).
- Aldostérone sérique.
- Rénine plasmatique.
- Molécules d'adhésion (sICAM-1, sVCAM-1).
- Interleukine-6.
- Métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9).
- Endothélines.
- Adiponectine.
- Protéines S-100.
- NSE (Neuronal Specific Enolase).
- Epaisseur intima-média carotidienne.
- Agents infectieux bactériologiques ou viraux.
- Polymorphismes génétiques.

L'introduction possible de ces biomarqueurs dans l'évaluation du risque cardiovasculaire est à l'origine d'un débat aigu, complexe, notamment guidé par la nécessité de procéder au choix d'un nombre restreint de biomarqueurs, nécessité imposée par des impératifs d'applicabilité au dépistage de masse à l'échelle de la population et de coût induit. Cela a conduit à identifier, parmi une offre particulièrement large, le ou les marqueur(s) le(s) plus pertinent(s) par sa(leur) capacité propre à discriminer le sujet à risque et sa spécificité pour l'athérosclérose ou ses manifestations cliniques. Cet aspect de la recherche s'appuie sur des techniques éprouvées de l'épidémiologie évaluative et de très nombreux travaux sont publiés dans ce domaine. D'autres critères sont à prendre en compte, parmi lesquels on peut citer :

- un argumentaire documenté concernant le lien possible entre le marqueur et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires, plaçant potentiellement le marqueur de risque au statut de facteur de risque,
- la stabilité du marqueur et la disponibilité d'un test de laboratoire adapté (fiabilité, précision et accessibilité technique, disponibilité de standards fiables de calibrage),
- le minimum d'altération de la valeur prédictive par des agents thérapeutiques administrés au moment de la mesure,
- tout en préservant, selon l'opportunité, une possible prise en charge du marqueur qui se révélerait facteur de risque par une stratégie thérapeutique adaptée.

Toutefois, et au-delà de ces prérequis a minima, il convient à présent d'apprécier la valeur ajoutée que présenterait l'adjonction de tel ou tel biomarqueur aux modèles décisionnels déjà disponibles. Plus largement, et plus fondamentalement, le débat s'organise en réalité autour de la question de la nécessité même de recourir à ces biomarqueurs et du bénéfice qu'il est raisonnable d'en attendre.

Ce débat trouve, au moins en partie, son origine dans les résultats de l'étude INTERHEART, rappelés dans le **tableau II** [2]. Dans cette vaste étude rétrospective multicentrique, portant sur 15 152 cas d'infarctus du myocarde et 14 280 témoins originaires de 52 pays, les résultats suggèrent que 90 % du risque attribuable d'infarctus aigu du myocarde pourraient être cernés par la combinaison de seulement 9 facteurs de risques conventionnels, amplement documentés. Dans ce contexte, la part de risque attribuable potentiellement réservée aux biomarqueurs, en l'occurrence ici 10 %, pourrait être considérée comme suffisamment modeste pour disqualifier des investigations plus complexes. Une récente lecture critique de cette interprétation a été proposée par Smulders *et al.* [3].

Facteurs de risque	Fraction de risque attribuable (%)
ApoB/ApoA1	49,2 [43,8-54,5]
Consommation de tabac	35,7 [32,5-39,1]
Diabète	9,9 [8,5 – 11,5]
Hypertension artérielle	17,9 [15,7-20,4]
Obésité abdominale	20,1 [15,3-26,0]
Facteurs psychosociaux	32,5 [25,1-40,8]
Consommation quotidienne de fruits et légumes	13,7 [9,9-18,6]
Activité physique	12,2 [5,5-25,1]
Consommation d'alcool régulière	6,7 [2,0-20,2]
Risque global	90,4 [88,1-92,4]

Tableau II : Etude INTERHEART – Fraction de risque attribuable pour 9 marqueurs de risques traditionnels (moyenne [intervalle de confiance à 95 %]) (Yusuf *et al.*, 2004).

Les auteurs rappellent opportunément que le caractère multifactoriel de la maladie implique que la maladie soit essentiellement le fruit de la coopération ou de l'interaction de plusieurs facteurs de risque dont chacun ne représente qu'une fraction du risque global. Parmi ces facteurs de risque, aucun n'est strictement nécessaire au développement de l'athérosclérose, à l'exception peut-être d'une élévation du cholestérol-LDL. Il en résulte que :

- au niveau individuel, le nombre de combinaisons de facteurs de risque aboutissant au même phénotype est théoriquement infini,
- à l'échelle d'une population, la somme de toutes les fractions de risque attribuable à chaque composante n'est pas nécessairement de 100 % mais infinie. Par conséquent, une combinaison de facteurs de risque cardiovasculaire différente de celle sélectionnée dans l'étude INTERHEART pourrait également aboutir à une proportion de risque attribuable de 90 % et cette valeur ne permet pas de préjuger de l'intérêt potentiel de nouveaux marqueurs.

Par extension, Smulders *et al.* [3] suggèrent que la défaillance de certaines études publiées actuellement à montrer l'intérêt des biomarqueurs pourrait être, au moins en partie, plutôt liée à des choix dans l'analyse statistique des données ou à l'interprétation des résultats qu'au manque d'intérêt putatif de ces biomarqueurs. Dans ce débat, Wang [4] précise utilement que les termes de "risque attribuable" ne désignent pas tant la proportion de cas expliqués par le facteur de risque (ou la combinaison de facteurs de risque) que la proportion de cas

qui pourraient être économisés si le facteur de risque (ou la combinaison de facteurs de risque) était corrigé(e). En ce sens, la mesure d'un risque attribuable serait plus utile au choix des cibles d'une action de prévention que pour caractériser les facteurs de risque putatifs d'une pathologie, ici l'athérosclérose.

Tout en laissant donc la porte largement ouverte à la recherche de biomarqueurs innovants de l'athérosclérose, le choix judicieux des biomarqueurs les plus pertinents ne s'en trouve pas facilité, ce d'autant qu'un biomarqueur peut se révéler être un excellent discriminateur lorsqu'il est considéré isolément et voir sa "valeur ajoutée" significativement minorée dans un modèle complexe en raison de sa prévalence dans la population, de son degré d'indépendance effectif par rapport à l'ensemble des autres composantes du modèle ou de son niveau d'implication dans le processus physiopathologique.

En illustration de cette problématique, deux études particulièrement intéressantes ont été publiées très récemment.

>>> La première étude s'appuie sur un échantillon de 3029 sujets, sélectionnés dans le cadre de l'étude Framingham entre 1995 et 1998, âgés de 59 ± 10 ans, chez lesquels 10 biomarqueurs ont été dosés (CRP, BNP, NT-proBNP, aldostérone, rénine, fibrinogène, D-dimères, PAI-1, homocystéine et ratio albumine/créatinine urinaire) [5]. A l'issue de la période de suivi, de 7,4 ans en moyenne, 207 sujets sont décédés (décès toute cause) et 169 ont présenté un épisode cardiovasculaire majeur inaugural (infarctus du myocarde fatal ou non fatal, insuffisance coronaire, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral). Par élimination régressive, cinq biomarqueurs discriminants de décès (BNP, CRP, homocystéine, rénine et ratio albumine/créatinine urinaire) et deux biomarqueurs concernant les épisodes cardiovasculaires majeurs (BNP et ratio albumine/créatinine urinaire) ont été sélectionnés pour formuler des équations de risque et déterminer un score de risque permettant de distinguer les sujets à risque faible, intermédiaire ou élevé pour chacun des critères de jugement.

Concernant la mortalité toute cause, après ajustement sur les facteurs de risque conventionnels, les sujets classés à risque élevé sur la base des cinq biomarqueurs utilisés ont un risque significativement augmenté (RR : 4,1 ; IC 95 % : 2,5-6,6). De la même manière, et toujours après ajustement sur les facteurs de risque conventionnels, les sujets classés à risque élevé sur la base des deux biomarqueurs sélectionnés ont un risque significativement augmenté de présenter un épisode cardiovasculaire majeur (RR : 1,8 ; IC 95 % : 1,1-3,1).

En revanche, et pour les deux critères de jugement considérés, les courbes ROC ne permettent pas d'attribuer à la combinaison de biomarqueurs retenue un gain d'information supplémentaire significatif dans l'appréciation du risque d'un individu par rapport aux facteurs de risque conventionnels. Il existe ici une apparente contradiction qui motive l'interrogation mentionnée plus haut sur la validité, ou au moins l'interprétation qui en est faite, des approches statistiques utilisées.

>>> La deuxième étude s'appuie sur un échantillon de 24558 femmes, âgées de 45 ans et plus, d'origine ethnique variée, et suivies pendant 10,2 ans [6]. Le critère de jugement composite incluait les événements incidents d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, de procédures de revascularisation coronaire et de décès cardiovasculaires.

La cohorte a été divisée en deux groupes : le premier (n = 16 400) a permis de développer de nouveaux algorithmes, et le deuxième (n = 8 158) a été réservé à la validation de ces algorithmes en confrontant la distribution des événements prédits par les algorithmes à celle des événements observés. Dans sa forme simplifiée, l'algorithme pertinent est composé de l'âge, l'hémoglobine HbA1c chez les sujets diabétiques, la consommation de tabac, la pression artérielle systolique, les antécédents familiaux précoces d'infarctus du myocarde, les concentrations sériques de cholestérol total, de cholestérol-HDL et de CRPus (Reynolds Risk Score, modèle B).

Les auteurs suggèrent que ce modèle, notamment caractérisé par la présence de la CRPus, serait plus performant dans l'appréciation du risque cardiovasculaire que le score NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III Score) pris comme référence. Toutefois, la comparaison des calibrations des deux modèles ne confirme pas cet intérêt particulier. A partir de l'échantillon de validation, les auteurs comparent les classifications des sujets par niveaux de risque à 10 ans obtenues en utilisant le score NCEP-ATP III et le modèle B du Reynolds Risk Score. L'application de ce dernier algorithme conduit à reclasser un total de 469 femmes sur un effectif total de 8 149, soit environ 5,8 % des sujets. Le chiffre reste modeste, d'autant que la plupart des reclassements concernent des niveaux de risque inférieurs au seuil d'intervention de 20 % : concrètement, seules 38 femmes (soit 0,5 %) passent d'un niveau de risque NCEP-ATP III inférieur à 20 % à un niveau de risque supérieur à 20 % [4]. En termes d'information clinique apportée au praticien, la valeur ajoutée est donc très faible.

CONCLUSION

Les études publiées régulièrement sur l'intérêt potentiel de biomarqueurs dans l'appréciation du risque cardiovasculaire ne permettent probablement pas d'entrevoir à brève échéance de révision significative de la liste des variables entrant dans les algorithmes décisionnels actuellement en usage. Cela ne permet pas de conclure au défaut d'intérêt en général de ces biomarqueurs.

Des travaux en cours devraient permettre de procéder à des évaluations plus fines des marqueurs actuellement disponibles dans des sous-groupes de population à risque et à la caractérisation de nouveaux marqueurs. Au moins le consensus s'établit-il sur la contribution importante de la caractérisation de biomarqueurs à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose. En ce sens, les biomarqueurs parcourent un peu le chemin que les polymorphismes génétiques ont défriché ces vingt dernières années...

Les progrès conceptuels qu'a connus l'épidémiologie génétique au cours de cette période devraient utilement servir la discussion autour des biomarqueurs. □

BIBLIOGRAPHIE

1. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHSEN K, BOYSEN G, BURELL G, CIFKOVA R *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : executive summary. *Atherosclerosis*, 2007 ; 194 : 1-45.
2. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANES T, AVEZUM A, LANANAS F *et al.* INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study ; case-control study). *Lancet*, 2004 ; 364 : 937-52.
3. SMULDERS YM, THIJSS A, TWISK JW. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 436-40.
4. WANG JW. New cardiovascular risk factor exist, but are they clinically useful? *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 441-4.
5. WANG TJ, GONA P, LARSON MG, TOFLER GH, LEVY D, NEWTON-CHEH C *et al.* Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2631-9.
6. RIDKER PM, BURING JE, RIFAI N, COOK NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA*, 2007 ; 297 : 611-9.