

Épidémiologie de l'athérosclérose

L'épidémiologie des processus artériels conduisant à l'athérosclérose est difficile et repose principalement sur un petit nombre d'études comparatives ayant eu recours à l'autopsie dans des groupes de population définis selon des critères permettant de diminuer les biais d'échantillonnage. De ces études, il ressort qu'au-delà des éléments de risque bien établis (sexe masculin, âge, hypertension artérielle, hypercholestérolémie et diminution de l'HDL-cholestérol) persiste, à facteurs de risque connus équivalents, une variabilité considérable de lésions et de complications. Cette variabilité signifie que de nombreux paramètres de cette maladie et de ses complications nous restent inconnus.

Pierre Ducimetière

L'épidémiologie des complications cliniques de l'athérosclérose a fait l'objet d'importants développements durant les vingt dernières années dans la plupart des pays du monde. La cohérence des résultats obtenus, en particulier concernant les cardiopathies ischémiques, représente en grande partie la justification scientifique des efforts de prévention. Ces efforts devraient conduire, parallèlement à l'amélioration des soins donnés aux malades, à des progrès décisifs de santé publique, en termes de mortalité et de morbidité. Cependant, les limites de l'approche épidémiologique sont évidentes dès qu'il s'agit de mieux comprendre le processus aboutissant, chez l'individu, à l'apparition d'une complication clinique. La *figure 1* (p. 372) rappelle schématiquement que les maladies par athérosclérose résultent d'un processus affectant la paroi artérielle qui se développe durant la vie de l'individu. L'intervention des facteurs susceptibles d'être impliqués dans le déroulement d'un tel processus peut se placer à différents niveaux (facteurs d'initiation, d'accélération, d'évolution des lésions pariétales, facteurs de déclenchement des complications, d'aggravation...). De

même, leur nature est extrêmement diverse, anatomique, génétique, d'adaptation biologique à l'environnement... et met en jeu une interaction complexe entre la paroi artérielle et le sang circulant. D'un point de vue pragmatique, on conçoit, d'une part, que l'identification des sujets à « haut risque » utilise tous les facteurs mesurables liés à la survenue de la complication clinique sans possibilité de distinction du niveau de leur action et que, d'autre part, la prévention pourra s'exercer sur n'importe lequel de ces facteurs, lorsqu'il est montré que sa modification entraîne une diminution du risque. De nombreuses revues générales illustrent les progrès ainsi accomplis (par exemple [1]). Cependant, la démarche épidémiologique, qui vise à comparer systématiquement les individus d'une même population et les populations entre elles, peut-elle s'appliquer à l'étude du processus d'athérosclérose lui-même ? La réponse est évidemment positive à partir du moment où il peut être mesuré à l'échelle des populations humaines. En dépit de nombreuses difficultés méthodologiques, il existe une connaissance épidémiologique de l'athérosclérose susceptible de recevoir dans l'avenir des développements importants.

ADRESSES

P. Ducimetière : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U.258, épidémiologie cardiovasculaire, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14, France.

m/s n° 6 vol. 5, juin 89

Les approches méthodologiques

Maladie de la paroi artérielle, l'athérosclérose ne peut être explorée à l'heure actuelle par des techniques non invasives simples et reproductibles permettant des applications épidémiologiques. Cependant plusieurs travaux laissent envisager l'utilisation des techniques ultrasonores pour la détection et, dans une certaine mesure, la caractérisation de lésions dans des territoires artériels particuliers (carotide, membres inférieurs...) (voir par exemple dans [2]). L'impossibilité d'apprécier l'athérosclérose humaine par des mesures directes représente le handicap majeur de la recherche épidémiologique. En pratique, seules deux approches indirectes le permettent au prix de sérieuses difficultés méthodologiques : l'étude anatomopathologique des artères et l'exploration angiographique des sujets symptomatiques. Dans les deux cas, les difficultés sont d'une double nature. La sélection des sujets étudiés, d'une part, est une source de biais susceptibles d'invalider les résultats en l'absence de précautions particulières et, d'autre part, la standardisation des techniques d'examen est souvent insuffisante pour permettre une comparabilité raisonnable des résultats. Il n'est pas possible d'approfondir ici les problèmes ainsi posés qui conduisent à considérer que les travaux cliniques ou anatomopathologiques effectués à partir de « séries de cas » en dehors de protocoles et de plans d'analyse rigoureux ne peuvent, en règle générale, contribuer utilement à la connaissance épidémiologique de l'athérosclérose. Rappelons seulement que les biais sont liés au caractère non aléatoire du choix des sujets et, plus précisément, le « biais de Berkson » stipule que le recrutement de cas hospitalisés (*a fortiori* décédés) favorise les sujets les plus gravement atteints de la maladie considérée ainsi que les affections associées. Dans une certaine mesure, la stratification des échantillons en fonction des motifs d'examen (où des causes de décès) peut permettre de diminuer l'intensité, sinon éviter totalement les biais dans des études qui, généralement, ne peuvent être

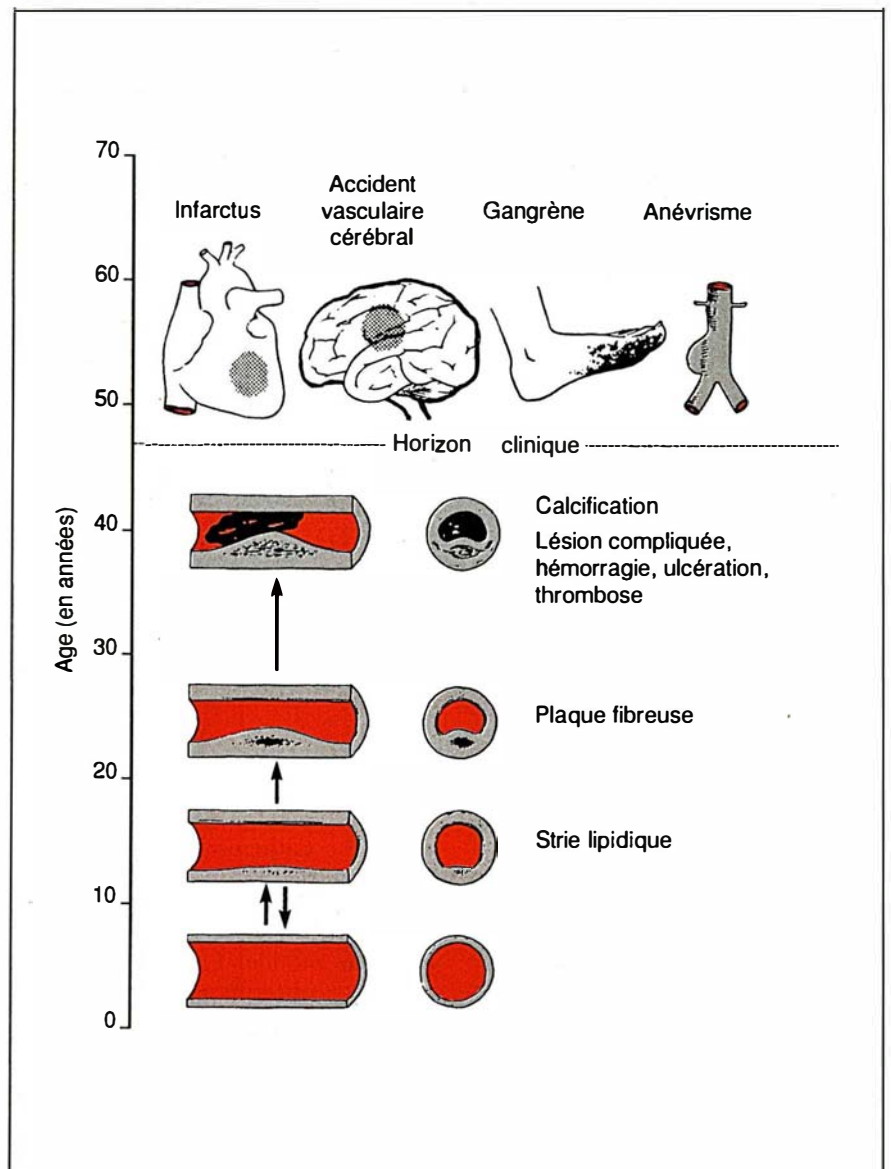


Figure 1. **Histoire naturelle schématique de la pathogenèse des lésions d'athérosclérose humaine et de leurs manifestations cliniques.** (D'après McGill HC, Geer JC, Strong JP. In : Sandler M, Bourne GH, eds. *Atherosclerosis and its origin*. New York : Academic Press Inc, 1963).

que comparatives [3, 4]. C'est ainsi qu'une attention particulière doit être accordée aux résultats d'études planifiées, le plus souvent multicentriques.

Les éléments d'épidémiologie descriptive actuellement disponibles proviennent essentiellement de l'International Atherosclerosis Project (IAP) [5], qui, dans la période 1960-1965, a réuni plus de 18 000 examens autopsiques dans 19 groupes de

populations en majorité américaines, pour lesquels une analyse centralisée des principaux territoires artériels a été réalisée. Son protocole a servi de modèle à de nombreux travaux ultérieurs ; il exprime principalement le degré d'athérosclérose par le pourcentage de la surface pariétale présentant des lésions qui « saillent » dans la lumière artérielle (*raised lesions* ou lésions d'athérosclérose) réunissant à la fois les pla-

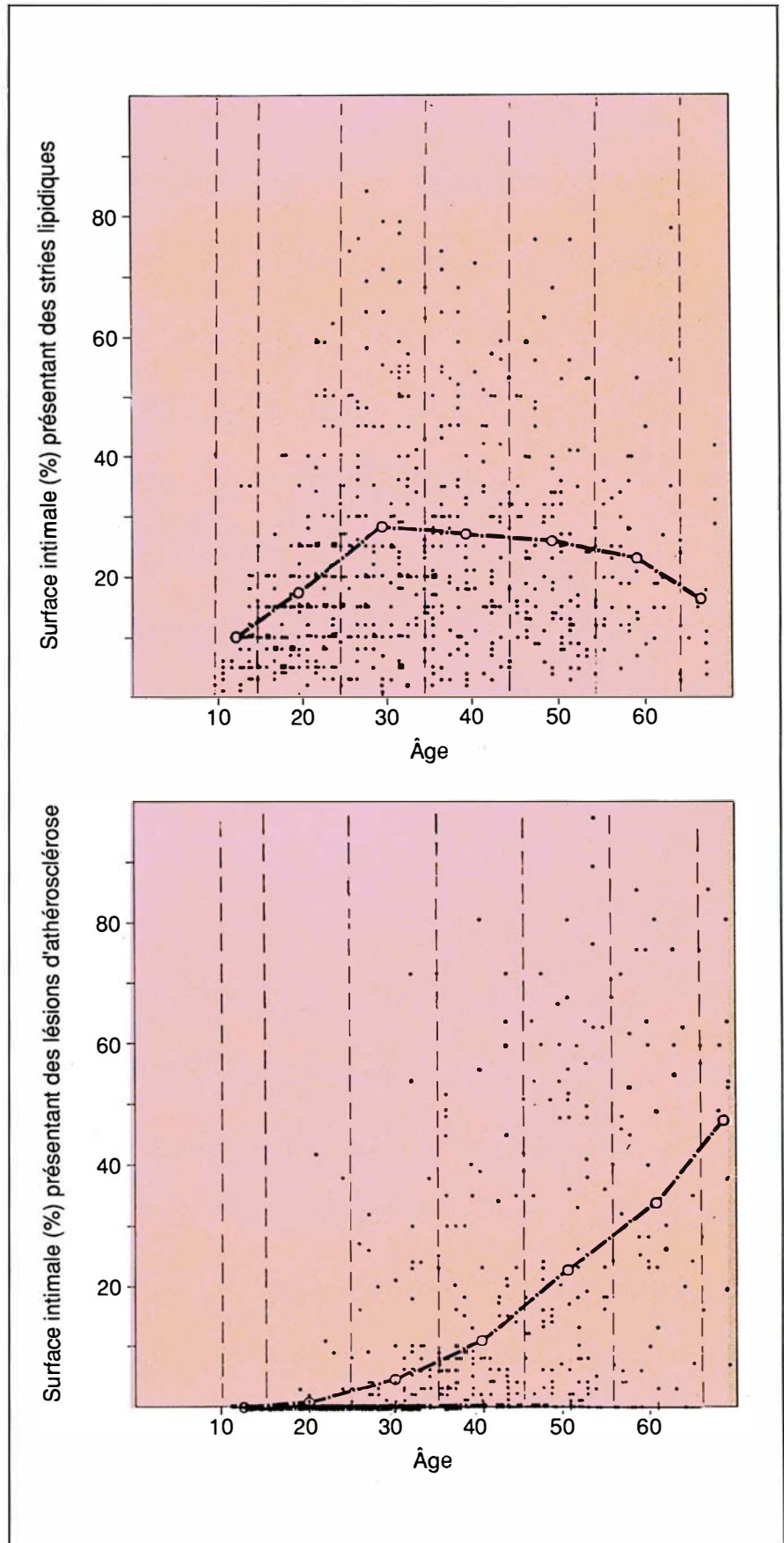
ques fibreuses, les lésions compliquées et/ou calcifiées. Ce paramètre sera essentiellement retenu ici ainsi que le pourcentage de la surface recouverte de « stries lipidiques » (*fatty streaks*) considérées généralement comme une étape de la pathogénie de l'athérosclérose. Par ailleurs, une appréciation du degré de sténose artérielle est fournie sous la forme d'un score et les paramètres de ce type sont les seuls pouvant être obtenus à partir des images angiographiques.

Plus récemment, les résultats d'examen autopsiques effectués dans les populations constituant des cohortes prospectives ont été rapportés [6-10]. Ils constituent un matériel de choix pour la recherche étiologique [11]. Bien entendu, seules les études angiographiques permettent, dans une certaine mesure, une appréciation de l'évolution individuelle de l'athérosclérose et leur apport est actuellement irremplaçable dans les essais contrôlés. En dehors de cette situation, l'intérêt proprement épidémiologique des séries angiographiques doit être considéré comme limité, compte tenu du recrutement très particulier des sujets examinés.

Les faits importants

L'athérosclérose est un processus de nature essentiellement quantitative dont le développement avec l'âge est très variable chez les individus d'un même groupe humain. La figure 2 montre l'extrême dispersion du pourcentage de la surface intima de l'aorte abdominale présentant des stries lipidiques (dès l'âge de dix ans)

Figure 2. **Distribution du pourcentage de surface intima de l'aorte présentant des stries lipidiques (haut) et des lésions d'athérosclérose (bas) en fonction de l'âge dans la population masculine de référence de Sao Paulo de l'International Atherosclerosis Project.** (D'après Eggen DA, Solberg LA. Variations of atherosclerosis with age. *Lab Invest* 1968 ; 18 : 572-3).



RÉFÉRENCES

- Richard JL. Épidémiologie des maladies par athérosclérose. In : Camillieri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Bariety J, eds. *Les Maladies de la Paroi Artérielle* Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1987 ; 853-7.
- Rubens J, Espeland MA, Ryu J, et al. Individual variation in susceptibility to extracranial carotid atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988 ; 8 : 389-97.
- McLean CJ, Reed DM. Predictors of atherosclerosis in the Honolulu Heart Program. II. Adjustment for autopsy bias. *Am J Epidemiol* 1987 ; 126 : 226-36.
- Pearson TA. Coronary arteriography in the study of the epidemiology of coronary artery disease. *Epidemiol Rev* 1984 ; 6 : 140-66.
- Mc Gill HC. The International Atherosclerosis Project. The geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 1968 ; 18 : 463-653.
- Feinleib M, Kannel WB, Tedeschi CG, Landau TK, Garrison RJ. The relations of *antemortem* characteristics to cardiovascular findings at necropsy. The Framingham Study. *Atherosclerosis* 1979 ; 34 : 145-57.
- Holme I, Enger SC, Helgeland A, et al. Risk factors and raised atherosclerosis lesions in coronary and cerebral arteries. Statistical analysis from the Oslo Study. *Arteriosclerosis* 1981 ; 1 : 250-6.
- Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Castillo-Saab MI, Costas R, Oalman MC, Havlik R. The relation of *antemortem* factors to atherosclerosis at autopsy. The Puerto Rico Heart Health Program. *AJP* 1981 ; 103 : 345-52.
- Newman WP, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 138-44.
- Reed DM, McLean CJ, Hayashi T. Predictors of atherosclerosis in the Honolulu Heart Program. I. Biologic, dietary and life-style characteristics. *Am J Epidemiol* 1987 ; 126 : 214-25.
- Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerosis lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983 ; 3 : 187-98.
- Strong JP. Coronary atherosclerosis in soldiers: a clue to the natural history of atherosclerosis in the young. *JAMA* 1986 ; 256 : 1863-6.
- Virmani R, Rabinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC, McAllister HA. Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med* 1987 ; 111 : 972-6.
- Tracy RE, Toca VT, Strong JP, Richards ML. Relationship of raised atherosclerotic lesions to fatty streaks in cigarette smokers. *Atherosclerosis* 1981 ; 38 : 347-57.

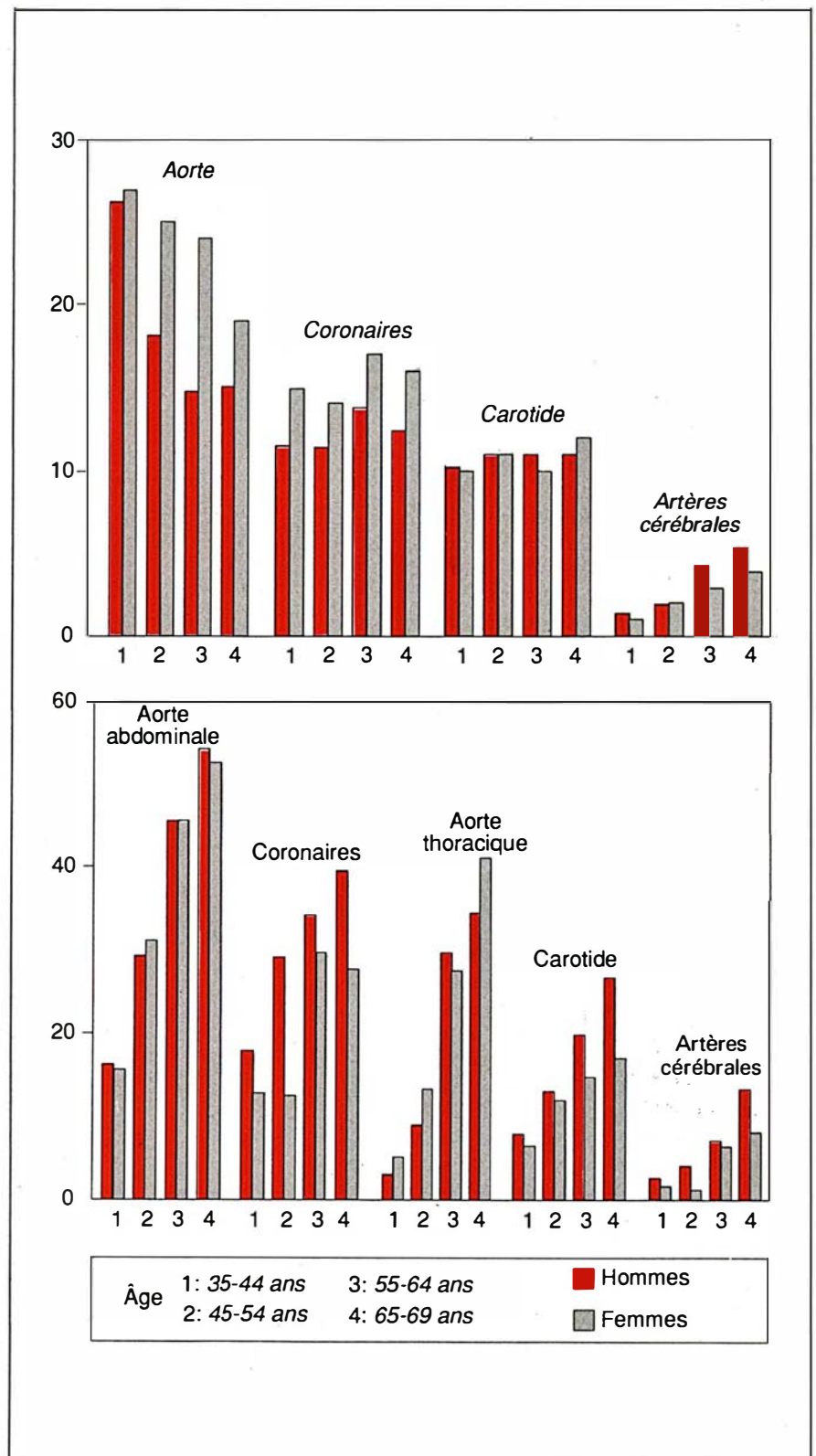


Figure 3. Niveau moyen du pourcentage de surface intimale de différents territoires artériels présentant des stries lipidiques (haut) et des lésions d'athérosclérose (bas) en fonction de l'âge et du sexe dans la population de référence d'Oslo de l'International Atherosclerosis Project [5].

et des lésions d'athérosclérose (à partir de 30 ans) dans la population masculine de Sao Paulo étudiée dans l'IAP (la population de référence comprend les sujets décédés pour toutes causes non cardiovasculaires). L'évolution moyenne de ces paramètres en fonction de l'âge est très différente, puisque la surface des stries lipidiques augmente rapidement entre 10 et 30 ans puis diminue légèrement, alors que celle des lésions croît à une allure d'apparence exponentielle. L'existence d'une athérosclérose coronaire des dizaines d'années avant que la maladie ischémique du cœur ne soit cliniquement reconnue [12] avait été montrée chez les soldats américains tués en Corée — dont une analyse récente [13] portant sur 94 cas ayant 20 ans en moyenne évalué à 19 % la proportion de ceux présentant une réduction d'au moins 50 % de la lumière de l'une au moins des coronaires principales. Il semble aujourd'hui acquis que, chez l'homme, les stries lipidiques représentent un stade initial de l'athérosclérose, même si leur évolution n'est pas systématique, et que certaines régressions soient possibles [14]. Au total, l'athérosclérose apparaît comme un processus avant tout quantitatif, débutant dans les premières années de la vie mais dont la grande variabilité suggère qu'il ne peut se réduire à un processus général de vieillissement commun à tous les individus.

Le développement de l'athérosclérose en fonction de l'âge et du sexe présente des caractères particuliers selon le territoire artériel. La figure 3, reconstituée à partir des données observées dans la population de référence d'Oslo dans l'IAP [5], permet d'isoler certaines particularités de la distribution de l'athérosclérose selon l'âge, le sexe et le territoire artériel. Le pourcentage moyen de la surface intimale présentant des stries lipidiques ou des lésions d'athérosclérose est dans tous les cas plus élevé pour l'aorte, puis les coronaires et la carotide, que pour les autres artères cérébrales (vertébrales ou intracrâniennes). La seule exception concerne l'aorte thoracique, pour laquelle les lésions apparaissent moins importantes que pour l'aorte abdominale. A tout âge, le développement des stries lipidiques est com-

parable dans les deux sexes bien que, semble-t-il, plus élevé chez la femme pour l'aorte et les coronaires. Relativement constant avec l'âge dans le cas des coronaires et de la carotide, ce paramètre diminue nettement dans l'aorte et, en revanche, progresse régulièrement pour les autres artères cérébrales. A tout âge, le développement des lésions d'athérosclérose est plus élevé chez l'homme que chez la femme sauf pour l'aorte (thoracique et abdominale), pour laquelle le niveau moyen des lésions est comparable. Par ailleurs, le pourcentage de la surface intimale des artères coronaires et cérébrales présentant ces lésions augmente plus rapidement avec l'âge chez l'homme que chez la femme (avant l'âge de 70 ans). La distribution des stries lipidiques et des lésions d'athérosclérose selon l'âge et le sexe est comparable (données non présentées) pour les trois artères coronaires étudiées (droite, antérieure gauche et circonflexe), mais il est remarquable que l'étendue des stries lipidiques soit systématiquement maximale dans la coronaire droite, alors que c'est le cas

de l'antérieure gauche pour les lésions d'athérosclérose. L'ensemble de ces résultats montre l'hétérogénéité du processus pathologique selon le territoire artériel en interaction avec l'âge et le sexe des individus.

Les groupes humains présentent, en moyenne, un développement très inégal de l'athérosclérose, mais les variations sont en grande partie parallèles dans les différents territoires artériels. La figure 4 indique le pourcentage moyen de la surface intimale présentant des lésions d'athérosclérose dans les populations masculines de référence de la Nouvelle-Orléans et de la ville de Guatemala (après standardisation 45-64 ans) qui fournissent les niveaux extrêmes observés parmi les 19 populations étudiées dans l'IAP [5]. Pour toutes les localisations, un rapport de 2 à 4 peut être observé. Les corrélations de rang entre les niveaux moyens du paramètre lésionnel dans les cinq territoires aortiques et coronaires pris deux à deux, sont très élevées (comprises entre 0,81 et 0,95). A la forte variabilité individuelle du

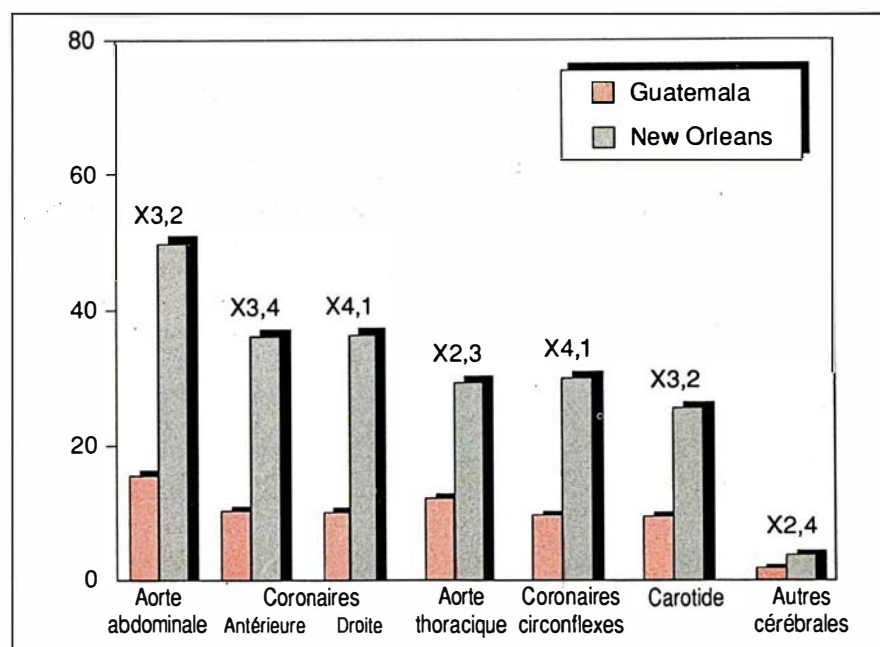


Figure 4. Niveau moyen du pourcentage de surface intimale de différents territoires artériels présentant des lésions d'athérosclérose dans la population masculine de référence de la Nouvelle-Orléans et du Guatemala (45-64 ans) de l'International Atherosclerosis Project [5]. Les chiffres au-dessus des barres représentent le facteur de multiplication des lésions dans la population de la Nouvelle-Orléans comparée à celle du Guatemala.

développement de l'athérosclérose se superpose ainsi une variabilité inter-populations qui témoigne de l'importance des facteurs d'environnement (et/ou de leur interaction avec des facteurs génétiques) dans la genèse des lésions dans l'ensemble des territoires artériels.

Le développement individuel de l'athérosclérose est associé au niveau des lipides circulants et de la pression artérielle, mais l'intensité de ces associations dépend du territoire artériel. De nombreux travaux angiographiques ont dans l'ensemble montré que le degré de sténose des artères coronaires est en moyenne plus élevé en présence d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle. Cependant la mesure du niveau de ces paramètres représente une difficulté méthodologique supplémentaire (données rétrospectives non contrôlées, interactions médicamenteuses...) qui explique la cohérence souvent imparfaite des résultats. La mise en relation des données de l'autopsie effectuée dans des populations suivies dans le cadre d'une enquête prospective avec les données biologiques recueillies de façon uniforme les

années précédant le décès apparaît de ce point de vue préférable. Le *Tableau I* indique schématiquement les résultats obtenus dans les populations masculines de quatre enquêtes prospectives (taux d'autopsie variant de 17 % [8] à 47 % [10]) après exclusion des sujets décédés pour causes cardiovasculaires. Ceux de trois travaux récents effectués au Japon dans des populations géographiquement définies (mais non suivies prospectivement) sont également cités — compte tenu de l'importance particulière de ce pays du point de vue de l'épidémiologie géographique. Globalement, le développement de l'athérosclérose, mesuré par le pourcentage de surface artérielle présentant des lésions ou par un score de sténose, est associé pour l'ensemble des territoires artériels avec le niveau de la cholestérolémie et de la pression artérielle. Cependant, ces relations n'ont pas été mises en évidence dans la seule étude de ce type concernant une population féminine (Framingham [6]). Les résultats de deux études [6, 18] suggèrent que le premier facteur pourrait jouer un rôle plus

important que le second dans le cas des coronaires et inversement pour les artères cérébrales. Ce fait est confirmé par l'analyse approfondie des données de l'étude d'Oslo [7] qui, pour les deux territoires, estime à 25 % la part de variance de l'étendue des lésions explicable par le niveau de ces deux paramètres. De la même façon, l'association de la pression artérielle apparaît plus forte avec l'athérosclérose aortique que coronaire [8, 10, 18]. Si aucune relation entre le taux de triglycérides et le développement de l'athérosclérose n'a été généralement observée après prise en compte de la cholestérolémie [7, 10, 15], le taux de HDL-cholestérol est associé négativement à l'athérosclérose coronaire dans l'étude d'Oslo [7, 15]. Enfin, la cholestérolémie apparaît comme le seul facteur dont l'élévation semble associée au développement des stries lipidiques dans l'aorte et les coronaires de sujets d'âge inférieur à 40 ans [18, 20]. **Le ralentissement du développement de l'athérosclérose coronaire et fémorale secondaire à un abaissement de la cholestérolémie apparaît démontré chez l'homme.** L'observation d'un

Tableau I
ASSOCIATIONS DU NIVEAU DU CHOLESTÉROL TOTAL ET DE LA PRESSION ARTÉRIELLE AVEC LE DÉVELOPPEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE DANS QUATRE COHORTES PROSPECTIVES ET TROIS POPULATIONS JAPONAISES GÉOGRAPHIQUEMENT DÉFINIES

Études (références)	Cholestérol total			Pression artérielle		
	Aorte	Coronaires	Cérébrales	Aorte	Coronaires	Cérébrales
• <i>Cohortes prospectives</i>						
Porto Rico [8]*	+	+		+	+	
Oslo [7,15]*/**		+	+		+	+
Honolulu [10, 16]**	+	+	+ artères principales NS (petites artères)	+	+	+ artères principales + (petites artères)
Framingham [6]*/**		+			NS	
• <i>Populations géographiques</i>						
Hisayana [17]**		+			+	
Japon [18]*	+	+	NS	+	+	+
Tokyo [19]*		+			+	

+ : association significative ; NS : association non significative ; * pourcentage de surface intimale présentant des lésions d'athérosclérose ; ** score de sténose artérielle.

lien entre la progression (et peut-être la régression) des sténoses artérielles et le niveau de la cholestérolémie a été maintes fois rapportée, en particulier après traitement [21]. L'interprétation des images angiographiques soulève cependant de nombreux problèmes méthodologiques et une attention particulière doit être accordée aux résultats des essais contrôlés. Une progression moindre des lésions des artères fémorales [22] et coronaires [23, 24] a été montrée après abaissement de la cholestérolémie par des traitements médicamenteux durant des périodes allant de 19 mois [22] à cinq ans [23]. Dans les deux premiers essais [22, 23], les sujets étaient hyperlipidémiques ; dans le troisième [24], il s'agissait de sujets ayant eu un pontage coronaire et l'amélioration d'un score global d'athérosclérose après traitement a pu être mise en évidence même chez les sujets ne présentant pas d'hypercholestérolémie franche initialement.

La survenue d'une complication clinique est associée au développement de l'athérosclérose dans le territoire correspondant, mais cette association présente une grande variabilité interindividuelle permettant d'évoquer le rôle de nombreux autres facteurs. La figure 5, reprise des travaux de l'IAP [5], montre que la forte variabilité du pourcentage de surface intima des coronaires présentant des lésions d'athérosclérose dans une même population masculine (55-64 ans) de référence (Oslo et Santiago) est également présente dans les groupes de sujets dont l'autopsie révèle la présence d'une cardiopathie ischémique récente ou ancienne. Le niveau moyen d'athérosclérose est évidemment plus élevé chez ces sujets (parallèlement dans les deux régions géographiques), mais la zone de recouvrement des distributions est très importante. Bien connu des cliniciens, ce fait illustre l'extrême difficulté de la prédiction individuelle des complications cliniques de l'athérosclérose. A l'échelle des populations, en revanche, les associations sont particulièrement nettes et, par exemple, le coefficient de corrélation de rang pour la population masculine de neuf villes américaines reliant le taux de mortalité par cardiopathies ischémiques observé à

l'importance des lésions des artères coronaires mesurée dans l'IAP dépasse 0,70 pour toutes les tranches d'âge. De la même façon, une diminution du degré d'athérosclérose coronaire entre les années 1960 et 1970 dans la population de la Nouvelle-Orléans [11] et d'athérosclérose cérébrale (1965-1983) dans l'étude d'Honolulu [16] a été observée parallèlement à la baisse importante de la mortalité respectivement par cardiopathie ischémique et par accident cérébrovasculaire dans ces populations.

Il semble aujourd'hui que le rôle prédictif des niveaux de la cholestérolémie et de la pression artérielle

dans la survenue des complications cliniques puisse être, pour l'essentiel, expliqué par leur association avec le développement de l'athérosclérose. Dans l'étude d'Oslo [15], le risque de mortalité par cardiopathie ischémique de la cohorte n'est plus associé à aucun de ces deux paramètres lorsque le pourcentage de lésions à l'autopsie est introduit dans l'analyse, contrairement au taux d'HDL-cholestérol, mais ces observations uniques mériteraient d'être confirmées. Par ailleurs, il est remarquable que dans la population japonaise, dont le taux moyen de cholestérol est bas (3,2-6,3 mmol/l), le niveau de ce dernier soit néanmoins associé au déve-

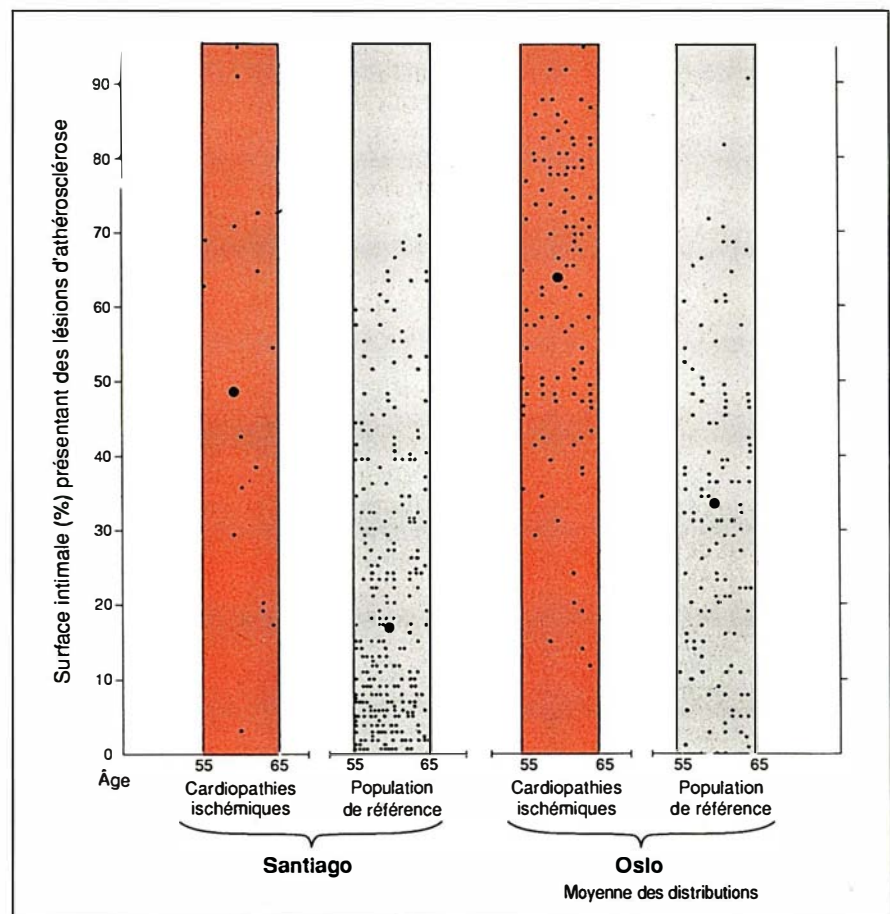


Figure 5. **Distribution du pourcentage de surface intima des artères coronaires présentant des lésions d'athérosclérose dans les populations masculines de référence (55-64 ans) et dans les groupes de sujets présentant une cardiopathie ischémique à l'autopsie dans les villes d'Oslo et de Santiago de l'International Atherosclerosis Project.** (D'après Strong JP, Solberg LA, Restrepo C. *Atherosclerosis in persons with coronary heart disease. Lab Invest* 1968 ; 18 : 527-37.)

RÉFÉRENCES

15. Holme I, Solberg LA, Weissfeld L, *et al.* Coronary risk factors and their pathway of action through coronary raised lesions, coronary stenoses and coronary death. *Am J Cardiol* 1985; 55: 40-7.
16. Reed DM, Resch JA, Hayashi T, McLean C, Yano K. A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. *Stroke* 1988; 19: 820-5.
17. Okumiya N, Tanaka K, Ueda K, Ormae T. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am J Cardiol* 1985; 56: 62-6.
18. Tanaka K, Mosuda J, Imamura T, *et al.* A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143-56.
19. Solberg LA, Ishii T, Strong JP, *et al.* Comparison of coronary atherosclerosis in middle-aged Norwegian and Japanese men. An autopsy study. *Lab Invest* 1987; 56: 451-6.
20. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, *et al.* Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *NEJM* 1986; 314: 138-44.
21. Glueck CJ. Role of risk factor management in progression and regression of coronary and femoral artery atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 57: 35G-41G.
22. Duffield RGM, Lewis B, Miller NE, Jamieson CW, Brunt JNH, Colchester ACF. Treatment of hyperlipidemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1983; 2: 639-42.
23. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SE, *et al.* Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
24. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, SanMarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
25. Lifshik AM. Atherosclerosis in smokers. *Bull WHO* 1976; 53: 631-45.
26. Ducimetière P, Richard JL, Claude JR, Warnet JM. Les cardiopathies ischémiques, incidence et facteurs de risque. L'Étude Prospective Parisienne. Paris: éditions INSERM, 1981: 42-5.
27. Strong JP. Unexplained variability in extent of atherosclerosis in homogeneous human populations. In: Schettler G, Gots Y, Hata Y, Klose G, eds. *Atherosclerosis IV*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1977: 671-4.

loppement de l'athérosclérose coronaire et au risque de cardiopathies ischémiques [19].

L'étude du rôle étiologique différentiel du tabagisme n'a pas permis d'obtenir des résultats aussi clairs. L'association du tabagisme avec l'étendue des lésions d'athérosclérose est généralement retrouvée pour les territoires aortiques [8, 10], mais elle est souvent inconstante voire absente en ce qui concerne les artères coronaires [7, 8, 10, 15, 17, 25] ou cérébrales [7, 16]. Ces résultats apparaissent compatibles avec ceux établis pour l'étiologie de certaines complications cliniques — rôle important du tabac dans l'artérite des membres inférieurs, plus faible dans les accidents vasculaires cérébraux surtout de type hémorragique — mais s'opposent à la relation classique entre le tabagisme et le risque de cardiopathies ischémiques. En fait, cette dernière n'apparaît clairement dans plusieurs études prospectives [26] que pour l'infarctus du myocarde et le décès présumé de cause coronaire (mort subite...) et non pour l'angine de poitrine non compliquée. L'hypothèse selon laquelle le tabagisme interviendrait comme facteur aggravant du processus d'athérosclérose [27] dans les gros troncs artériels, mais principalement comme facteur prédisposant à la thrombose dans les artères coronaires et cérébrales, est parfois admise pour expliquer ces faits [11]. Cependant bien d'autres facteurs de risque des complications cliniques de l'athérosclérose ont été établis durant les vingt dernières années et leur confrontation systématique avec les données anatomiques reste à entreprendre.

Conclusion

La variabilité du développement de l'athérosclérose et de la survenue de ses complications — entre individus et entre populations — souligne l'intérêt majeur de l'approche épidémiologique qui, seule, permet aujourd'hui de la prendre en compte. De même, cette approche est la seule en mesure de valider de façon satisfaisante les traitements et actions de santé proposés. Cependant les résultats acquis concernant les mécanismes pathogéniques sont bien minces et une part importante de

cette variabilité demeure inexplicée [27]. De nouvelles investigations sont nécessaires. Il apparaît clairement qu'elles devront utiliser toutes les ressources de la biologie moderne et qu'elles devront être fondées sur des hypothèses plus spécifiques établies à partir d'une véritable modélisation de l'histoire naturelle de ces maladies. L'appréciation du développement individuel de l'athérosclérose demeure cependant une limitation méthodologique fondamentale et tout progrès fait dans ce domaine serait d'une importance décisive ■

Summary

Epidemiology of atherosclerosis

The epidemiological approach is presently an essential source of information about the natural course and prevention of the clinical complications of atherosclerosis, particularly coronary heart disease. For some obvious methodological reasons, it appears, however, less adapted to the study of the arterial process itself. Nevertheless, some form of epidemiological knowledge may be obtained from a small number of autopsy-based — descriptive or analytical — and angiography-based studies. The extreme variability of the atherosclerosis evolution within individuals (according to localization), between individuals and populations is a major epidemiological fact. Besides age and sex, high cholesterol and/or blood pressure levels are consistent predictors of the development of atherosclerosis and some experimental evidence is in favour of a causal role, at least for the former. The results obtained so far about mechanisms are however insufficient to explain a major part of the arterial process variability.

TIRÉS A PART

P. Ducimetière.