

Athérosclérose (1)

Physiopathologie, évaluation du risque cardio-vasculaire et prévention nutritionnelle

Points à comprendre

- Les complications cardio-vasculaires ischémiques constituent la première cause de mortalité des Français âgés de plus de 65 ans. Elles sont le plus souvent la conséquence de l'athérosclérose, processus insidieux qui correspond aux remaniements de la paroi des gros troncs artériels consécutifs à une agression. Il s'agit de remaniements variables de l'intima comportant une accumulation focale de lipides, glucides complexes, produits sanguins, matériel fibrineux et dépôts calcaires accompagnés de modifications de la média.
- La formation des plaques est induite par le contexte environnemental et celles-ci surviennent dans des zones électives du fait de contraintes physico-élastiques qui s'appliquent à la paroi. La réponse est de type fibro-proliférative et inflammatoire, accentuée en présence d'une dyslipoprotéïnémie et d'un diabète. La déstabilisation des plaques plus que le degré de sténose fait le pronostic en provoquant la survenue d'une thrombose, elle-même responsable d'un infarctus.
- L'enchaînement de l'athérosclérose et de ses complications thrombotiques aboutit au concept d'athérothrombose, processus multifactoriel. Il résulte d'une interaction entre des facteurs environnementaux parmi lesquels la nutrition joue un rôle majeur et une susceptibilité génétique propre à chaque individu. Ceci explique la variabilité du pronostic en dépit d'un niveau d'exposition similaire aux facteurs de risque ou inversement pour des malades ayant un génotype identique.
- Parmi les macro-nutriments, les lipides, en particulier leur qualité, jouent un rôle central dans la prévention du risque vasculaire, il n'est toutefois pas exclusif et il faut également considérer les micro-nutriments, tels que les divers antioxydants naturels et également l'effet plausible d'une consommation d'alcool modérée.
- La prise en charge d'un sujet à risque cardio-vasculaire s'inscrit dans la durée et implique une démarche raisonnée avant d'entreprendre une prise en charge prolongée qui a un retentissement individuel et collectif.
- La conduite à tenir face à une dyslipoprotéïnémie a été dissociée pour des raisons de clarté, mais cet aspect doit être intégré dans la gestion du risque vasculaire.

Estimation du risque cardio-vasculaire d'accidents ischémiques

Marqueurs versus Facteurs de risque

Plus de 200 marqueurs de risque vasculaire ont été identifiés. La démonstration d'une relation de causalité a été apportée seulement pour une fraction d'entre eux par la mise en évidence d'une diminution des complications cardio-vasculaires (CV) lors d'une réduction de leur exposition quand ils sont modifiables. Cette caractéristique leur confère le label de Facteur de risque cardio-vasculaire (FRCV). Certains marqueurs de risque non modifiables sont associés étroitement à la survenue de complications avec un faisceau d'arguments suggérant un effet causal, le label de FRCV leur a été appliqué par extension. Les FRCV servent à la prédiction du risque et également à évaluer l'impact d'une action préventive en se fondant sur la variation d'un marqueur biologique (ex LDLc). La mesure échographique de l'épaisseur intima média de la carotide primitive (EIMc) et/ou la détection de plaques infra-sténosantes fournissent des indicateurs morphologiques qui ont été corrélés étroitement lors de plusieurs études prospectives avec le risque de complication coronaire ischémique. La place exacte de l'utilisation de la mesure de l'EIMc en pratique clinique n'est pas encore établie avec certitude et à ce stade sa réalisation systématique en dehors de la recherche clinique n'est pas recommandée pour apprécier le niveau de risque cardio-vasculaire avant de traiter, car la mesure est extrêmement dépendante de l'opérateur et son intérêt pratique non formellement établi.

Validité des facteurs de risque

Plusieurs grandes études de cohorte dont MRFIT et Framingham ont établi la place respective des principaux facteurs de risque. Ceux-ci pour être pertinents doivent vérifier un ensemble de propriétés : la relation avec le risque vasculaire doit être *linéaire de type dose effet*, il doit y avoir une *cohérence* avec des données de physiopathologie et expérimentales, la relation doit être concordante dans une série d'études, elle doit être suffisamment *puissante* pour avoir une réelle signification clinique et elle

doit enfin être *indépendante*, c'est-à-dire demeurer significative quel que soit le niveau des autres facteurs de risque. La causalité ne peut être réellement établie que pour les facteurs modifiables. Les principaux facteurs de risque sont représentés au sein de la figure ci-jointe (figure 1). On constate que la nutrition a un effet direct ou indirect sur un grand nombre d'entre eux.

FRCV non modifiables	FRCV modifiables
Sexe masculin	Tabac
Age	HTA*
Ménopause	Dyslipidémies*
ATCD personnels	LDLc*
ATCD familiaux	TG*
	HDLc*
	Lp(a)
	Insulino-résistance*
	Obésité abdominale*
	Diabète
	Sédentarité

Figure 1

Principaux facteurs de risque cardio-vasculaires

* correspond à une influence de la nutrition

Estimation du risque cardio-vasculaire

Les différents facteurs de risque ont un effet synergique sur le risque de complications et la combinaison de plusieurs facteurs ayant une faible intensité conduit à une augmentation du niveau de risque qui est souvent supérieure à celle obtenue avec l'exposition intense à un facteur unique. Il est important d'estimer le plus précisément possible le risque cardio-vasculaire d'un individu afin de mieux cibler les explorations de dépistage et bien focaliser les traitements de prévention les plus agressifs chez les sujets les plus à risque. Les sociétés savantes européennes impliquées dans la prévention cardio-vasculaire considèrent que le niveau de risque considéré comme élevé correspond à une probabilité de 20 % de présenter une complication ischémique dans un délai de 10 ans.

Différents modèles numériques prédictifs ont été mis au point à partir des données d'études de cohorte. Pour la France, on emploie souvent l'étude de Framingham avec un ajustement lié à la moindre prévalence des complications ischémiques en France par rapport aux USA (modèle de Laurier : www.hbroussais.fr/Scientific/fram.html). La validité de ces modèles n'est que partiellement établie et la précision apparente fournie par les équations doit être relativisée du fait de l'intervalle de confiance qui peut être considérable dans certaines situations particulières où les études de cohorte manquaient de puissance statistique, de l'absence de prise en compte de certains facteurs de risque et de l'évaluation grossière du niveau de l'exposition à certains facteurs tels que le tabagisme.

La solution la plus simple actuellement consiste à additionner le nombre de facteurs de risque en retranchant les facteurs correspondant à un effet protecteur (essentiellement l'augmentation du HDLc > 0,6 g/l). Les seuils d'intervention pour les mesures préventives sont d'autant plus bas que le nombre de facteurs de risque (*voir chapitre dyslipidémie*) est élevé.

Prise en charge nutritionnelle du risque vasculaire

Intégration du niveau de risque : prévention secondaire et co-morbidités

La survenue d'une complication ischémique (coronaire, cérébrale, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)) place d'emblée un individu dans une catégorie à risque élevé d'une seconde complication ischémique, ce qui implique une mise en œuvre intensifiée des mesures de prévention nutritionnelle. La présence d'un diabète sucré expose l'individu, même sans antécédent cardio-vasculaire, à un risque comparable à celui d'un sujet non diabétique ayant un tel antécédent. En revanche, il n'est pas logique de soumettre une proportion importante de la population à des mesures nutritionnelles drastiques, alors que le niveau de risque de l'essentiel de la population est faible et que le retentissement des mesures nutritionnelles peut être potentiellement néfaste pour certains sous-groupes. C'est le cas par exemple des personnes âgées qui sont menacées de dénutrition et des sujets très jeunes. Le ratio risque/bénéfice doit systématiquement être pris en compte, en particulier lors de pathologies intercurrentes qui peuvent remettre en cause à moyen terme le bénéfice qui est attendu à long terme.

Intégration des recommandations

La mise en place des mesures nutritionnelles ne constitue pas une fin en soi, elles doivent être intégrées avec les autres mesures préventives, en particulier avec le sevrage du tabac et l'accroissement du niveau d'activité physique, en tenant compte du contexte propre à chaque sujet : âge, sédentarité, prévention secondaire (*voir chapitre spécifique*). Elles constituent le prélude à l'introduction d'un traitement hypolipidémiant dont l'efficacité sera ainsi renforcée.

Recommandations théoriques

Les données d'épidémiologie nutritionnelle ont fourni certaines orientations fortes vers des facteurs favorisant et des facteurs protecteurs vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Les études d'intervention nutritionnelle en prévention primaire ou secondaire apportent des arguments complémentaires.

La qualité des lipides alimentaires compte autant que leur quantité, dans la prévention contre l'athérosclérose.

On recommande certes :

- de restreindre l'apport lipidique à 35 % de l'apport énergétique total (AET),
- de tempérer l'apport en cholestérol à moins de 300 mg/j, mais aussi :

- de limiter le contingent en acides gras saturés à moins de 10 % de l'AET,
- de permettre un apport suffisant en acides gras mono-insaturés (15 % de l'AET),
- d'optimiser l'apport en acides gras polyinsaturés, sans atteindre 10 % de l'AET, en élargissant les sources de polyinsaturés en n-6 et en n-3,
- de promouvoir la consommation de fibres et surtout d'agents anti-oxydants naturels,
- de modérer l'apport sodé,
- d'obtenir un amaigrissement au moins partiel en cas d'excès pondéral,
- d'admettre une consommation d'alcool modérée.

Il n'est pas souhaitable, en dehors d'une hypertriglycéridémie dont la dépendance stricte de l'alcool aurait été documentée, de recommander un sevrage total. Inversement, la consommation d'alcool dans une perspective de prévention cardio-vasculaire ne doit pas être encouragée du fait des effets latéraux chez les surconsommateurs.

Il n'est pas logique de promouvoir actuellement la consommation de suppléments vitaminiques dans une perspective de prévention cardio-vasculaire ni d'agents anti-oxydants tels que les polyphénols, la vitamine E et d'autres apparentés, puisque la démonstration de leur efficacité dérive le plus souvent d'études *ex vivo* reposant sur des critères intermédiaires contestables.

Recommandations diététiques pratiques (tableau I)

Mesures positives

- Accroître la consommation de poisson à raison d'une ration au moins deux fois par semaine.
- Privilégier les huiles végétales (maïs, pépin de raisin, tournesol, soja), à l'exception de l'huile de palme et des préparations industrielles à base d'huile hydrogénée. Les huiles d'arachide et d'olive sont les principales sources d'acides gras monoinsaturés, les autres huiles fournissent surtout des AGPI n-6. L'huile de colza apporte des quantités significatives d'acide alpha-linolénique précurseur des AG n-3.
- Préférer les laitages partiellement écrémés et utiliser le beurre en quantité raisonnée...
- Consommer quotidiennement une margarine additionnée d'esters de phytostérol pour les sujets ayant un risque cardio-vasculaire élevé ou une hypercholestérolémie.
- Augmenter la consommation d'aliments riches en fibres, de fruits frais et de légumes qui apportent des anti-oxydants, avec un fruit par repas et au moins un plat de légumes quotidien.
- Admettre une consommation d'alcool comprise entre un et trois équivalent verres de vin par jour.

Mesures restrictives

- Éviter les abats, importantes sources de cholestérol.
 - Limiter la consommation des viandes les plus grasses et de charcuteries (en dehors du jambon blanc).
- Modalité de mise en place : il n'existe pas de méthode standardisée, une enquête nutritionnelle peut être utile pour repérer des erreurs importantes. Les conseils doivent être personnalisés selon la typologie des individus. Les conseils peuvent être aussi bien individuels que collectifs. Ils doivent être renouvelés et progressifs.

Points essentiels à retenir

- La multitude des acteurs et des voies impliquées dans le processus athéro-thrombotique expliquent le fait que la nutrition puisse agir de façon pléiotrope et joue un rôle majeur pour moduler le risque cardio-vasculaire d'un individu.
- L'action des différents micro-nutriments a été mise en exergue au cours des dix dernières années. La diversité des mécanismes impliqués offre des opportunités d'intervention préventive nombreuses et synergiques qui ne se limitent plus exclusivement à tenter de réduire la cholestérolémie d'autant plus que l'effet des différents nutriments n'est pas restreint au développement des plaques athéromateuses.
- L'effet de la nutrition peut enfin être très indirect en influençant un état pathologique lui-même étroitement relié au risque de complication cardio-vasculaire. C'est le cas de la surnutrition qui favorise l'émergence d'obésité androïde et de diabète de type II qui eux-mêmes déterminent la survenue de complications ischémiques.

Pour approfondir

Histoire naturelle des lésions

La strie lipidique

Les lésions les plus précoces sont des dépôts lipidiques constitués de macrophages et de lymphocytes T infiltrés au sein de l'intima. Ces lésions jaunâtres, à peine surélevées, ubiquitaires sont retrouvées au niveau des coronaires chez 50 % des enfants autopsiés pour des décès accidentels. Un régime athérogène expérimental riche en lipides saturés déclenche chez l'animal l'apparition de stries lipidiques dès les deux premiers mois d'exposition. Les zones où le flux sanguin est tourbillonnaire correspondent à leurs sites de prédilection. On décrit un stade intermédiaire avant la plaque fibreuse qui correspond à la plaque gélatiniforme. De dimension plus importante, centimétrique, elle commence à s'organiser et contient des mucopolysaccharides.

La plaque fibreuse

C'est la lésion élémentaire la plus classique. Elle est recouverte par une chape fibreuse constituée de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses (CML). Au centre de la lésion se situe un noyau mou et hétérogène constitué de cholestérol libre et estérifié, accumulé au sein de macrophages spumeux, de CML et de lymphocytes T qui peuvent être activés. Des cellules géantes plurinucléées et des plasmocytes peuvent être présents. Secondairement des dépôts de calcium et de fibrine sont également observés. Le développement de la plaque affecte essentiellement l'intima. Il existe néanmoins un retentissement sur la média. L'artère est généralement dilatée en regard des plaques et le luminogramme fourni par l'artériographie sous-estime souvent l'importance de la plaque. L'extension et la plasticité des plaques sont en revanche bien mises en évidence par l'échographie endocoronaire. Il existe fréquemment un infiltrat inflammatoire adventiciel en regard des plaques. Leur expansion s'accompagne d'une destruction des fibres élastiques de la zone interne de la média et de la limitante interne. Les plaques évoluent lentement, de façon relativement synchrone et induisent une sténose qui deviendra significative au plan hémodynamique seulement lorsqu'elle dépassera 70 % du calibre artériel. Certaines plaques ont une évolution discontinue et asynchrone en progressant brutalement.

Tableau I

Résumé des principaux conseils nutritionnels chez un sujet à risque cardio-vasculaire

CONSEILLÉS	À ÉVITER
<p>PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait demi-écrémé, yaourt ordinaire ou fromage frais limité à 20 % de matières grasses nature, fromage à pâte ferme ou sous forme de gruyère râpé limité à 1 part 1 fois par jour.</p>	<p>PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait entier, yaourt à la grecque, fromages frais à plus de 30 % de matières grasses, flans et crèmes desserts.</p>
<p>VIANDES</p> <p>Morceaux maigres des viandes de boucherie (rumsteck, rosbif, paleron, jarret, steak haché limité à 15 % de matières grasses, filet de porc, etc.), volailles, gibier, lapin, cheval, jambon cuit ou cru dégraissé, découenné, filet de bacon, viande des Grisons.</p>	<p>VIANDES</p> <p>Les morceaux gras des viandes de boucherie (mouton...).</p> <p>La charcuterie grasse (pâté, saucisson, andouillette, boudins, merguez, lard, lardons, saucisses de volaille).</p>
<p>POISSONS</p> <p>Frais, surgelés, en conserve à consommer au moins 2 fois par semaine.</p>	<p>POISSONS</p> <p>Tarama, poissons panés, poissons meunière.</p>
<p>ŒUFS</p> <p>Aucune restriction sur le blanc.</p>	<p>ŒUFS</p> <p>Pour les jaunes jusqu'à 4 par semaine.</p>
<p>MATIÈRES GRASSES</p> <p>Huiles (privilégier olive, colza, huiles mélangées...), beurre allégé, crème allégée crème fraîche : respecter les quantités autorisées</p> <p>Beurre : essayer de le remplacer par margarine enrichie en phytostérol.</p>	<p>MATIÈRES GRASSES</p> <p>Eviter : fritures avec Saindoux, Végétaline®.</p>
<p>FÉCULENTS</p> <p>Au moins une ration quotidienne.</p>	<p>FÉCULENTS</p> <p>Quenelles, chips, pommes dauphines, pommes de terre noisette, quiche, feuilletés, biscuits salés apéritifs.</p>
<p>LÉGUMES</p> <p>Tous, au moins une fois par jour.</p>	
<p>FRUITS</p> <p>Consommer au moins deux rations quotidiennes.</p>	
<p>PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Effet neutre ou accentuation d'une hypertriglycéridémie pré-existante en cas d'abus.</p> <p>Chocolat, pâtes à tartiner chocolatées : attention aux calories...</p>	<p>PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Préférer les sorbets aux crèmes glacées.</p> <p>Attention à la biscuiterie et aux viennoiseries.</p>
<p>BOISSONS</p> <p>Admettre une consommation de un à trois équivalent verres de vin.</p>	

La plaque compliquée

C'est la rupture des plaques qui précipite la survenue des complications ischémiques en exposant le noyau nécrotique extrêmement proagrégant du fait de la présence de PAI 1 et de facteur tissulaire. La rupture de la plaque survient sur des plaques riches en lipides dans la zone de raccordement entre la chape fibreuse et la paroi saine. En effet, c'est dans cet angle aigu que les contraintes de cisaillement sont maximales et la présence de macrophages surchargés en lipides constitue une zone de fragilité mécanique. La formation d'un thrombus occlusif sur une plaque peu sténosante déclenche un infarctus qui survient ainsi dans la majorité des cas sur des lésions dont le degré de sténose est inférieur à 70 %. Ainsi, en post-infarctus immédiat après thrombolyse, le degré de sténose est estimé en moyenne à 56 %. Ce phénomène thrombotique a des répercussions moindres dans les artères de gros calibre où après rupture de plaque et thrombose, le thrombus n'est pas occlusif ; cependant ces remaniements au niveau de l'arche aortique sont étroitement associés à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. La constitution de cycles itératifs fissuration-thrombus-réparation fibreuse peut constituer un mode de progression accéléré de certaines plaques. L'évolution des plaques athéromateuses peut aboutir, en fragilisant la paroi, à la constitution d'une dissection artérielle ou d'un anévrisme. On considère qu'un traitement hypocholestérolémiant conduisant à une diminution importante du LDLc peut induire une stabilisation des plaques en appauvrissant le noyau en cholestérol et ainsi en réduisant les processus inflammatoires et la plasticité de la plaque, le processus de fibrose achevant de cicatrifier la zone instable. Une diminution des lésions a été constatée lors d'études d'intervention par statine avec contrôle coronarographique. Cependant la précocité et l'amplitude du bénéfice obtenu correspondent de façon prépondérante à un effet de stabilisation.

Les plaques peuvent aussi être l'objet de remaniements hémorragiques donnant lieu à des dissections ou à une accentuation brutale de la sténose. En se fracturant elles peuvent également s'ulcérer et libérer une bouillie athéromateuse source de micro-embols en aval.

Mécanismes impliqués dans la formation et la progression des plaques

Le processus aboutissant à la constitution de lésions évoluées et instables est lent, s'étalant sur plusieurs décennies. Néanmoins, dans des situations pathologiques particulières telles que les hypercholestérolémies familiales ou les néphropathies, ou le diabète, il peut être beaucoup plus rapide et s'étendre seulement sur quelques années.

Mécanisme général

De nombreuses théories ont successivement prévalu depuis les descriptions initiales. Actuellement, la théorie en vogue consiste à considérer que l'athérosclérose correspond à une réaction de défense inflammatoire mal appropriée à une agression de l'intima. Les cellules impliquées lors de cette réaction inflammatoire sont alimentées en cholestérol du fait de la coexistence d'une hyperlipoprotéïnémie et/ou de modifications subtiles de la composition des lipoprotéines, ces deux points étant étroitement déterminés par l'environnement nutritionnel (figure 2).

Le premier élément en jeu, puisqu'il est situé à l'interface sang-paroi est l'endothélium. L'adhésion des monocytes circulants aux protéines d'adhésion surexprimées par les cellules endothéliales constitue l'événement initial. Les monocytes se transformeront en macrophages dans le sous-endothélium. L'infiltration par les monocytes-macrophages est stimulée par la libération de chémo attractants libérés par les macrophages *in situ* et les cellules endothéliales. La dysfonction de l'endothélium est provoquée par de nombreux facteurs circulants : l'hypercholestérolémie, l'hyperhomocystéïnémie, le diabète et les états d'insulino-résistance, l'HTA. Elle correspond à une altération de la production de NO (oxyde nitrique), facteur vasorelaxant.

Secondairement, les macrophages en accumulant du cholestérol se transforment en cellules spumeuses. En effet, l'accumulation des LDL dans la paroi joue un rôle central. La peroxydation de leur composant lipidique, voire protéique favorise leur internalisation par les macrophages qui se surchargeront en lipides, car les récepteurs éboueurs ne sont pas autorégulés par la teneur intra-cellulaire en cholestérol. Les LDL se peroxydent dans le micro-environnement des CML d'autant plus volontiers qu'elles sont de petite taille. Leur propension à se peroxyder dépend de la peroxydabilité de leur constituant lipidique et des défenses anti-oxydantes. Les LDL oxydées ont des propriétés cytotoxiques, elles induisent également la production de facteurs chimiotactiques et mitogènes qui vont provoquer un appel de CML à partir de la média vers l'intima et ainsi une réponse fibro-proliférative. Ces dernières produisent *in situ* les protéines de la matrice extra-cellulaire : protéoglycans, fibres élastiques, collagène. D'autres monocytes-macrophages seront également recrutés et la réaction s'auto-amplifiera. La réponse inflammatoire fibro-proliférative s'inscrit dans le cadre général des processus de cicatrisation. Cependant, face au processus d'agression chronique (hypercholestérolémie, tabagisme, hyperhomocystéïnémie), la réponse inflammatoire est persistante et devient à terme délétère. Les cytokines libérées au sein de la plaque jouent un rôle important dans la coordination des événements. Des modèles de souris transgéniques qui développent de l'athérome du fait d'une dyslipidémie sévère induite par l'invalidation du gène de l'Apo E ont permis de montrer chez ces animaux, par transgénèse des différentes cytokines, que la balance entre la production de cytokines pro (TNF, IL 2) et anti-inflammatoires (IL 6) jouait un rôle important dans le déterminisme des lésions. La contribution des processus inflammatoires dans le déterminisme de l'athérogénèse humaine est illustrée par l'émergence lors des cinq dernières années de facteurs de risque non conventionnels. Ainsi, le dosage sensible des concentrations plasmatiques de la C réactive protéine (hsCRP) et celui de la serum amyloïde A (SAA) montre un triplement du niveau de risque vasculaire entre les sujets appartenant au quartile le plus bas et le plus élevé. La libération d'élastases et de métalloprotéases par les macrophages joue un rôle essentiel dans le déterminisme de l'instabilité des plaques en affaiblissant leur structure.

Des mécanismes non univoques

L'athérogénèse est un processus éminemment multifactoriel et conjointement avec les facteurs lipidiques, d'autres processus interviennent pour déclencher ou entretenir la réaction inflammatoire pariétale. Différentes théories s'affrontent sans s'exclure

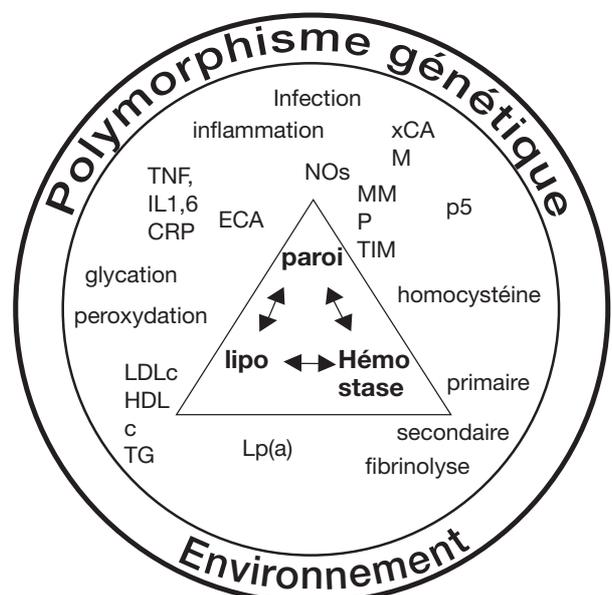


Figure 2
Mécanismes de l'athéro-thrombose

obligatoirement. Le rôle de l'infection dans l'induction des lésions est suspecté devant l'identification de chlamydiae au sein des plaques, et la mise en évidence d'associations entre complications ischémiques et sérologie. Il existe un faisceau d'arguments mettant en cause CMV, chlamydia pneumoniae et herpes virus. Une théorie tumorale a également été défendue. Les processus de prolifération des CML correspondent à des modifications de la régulation du cycle cellulaire qui s'apparentent à ce qui est observé lors de la tumorigénèse. L'intervention par thérapie génique sur les oncogènes impliqués est un axe de recherche dans le domaine du traitement de l'athérosclérose.

Impact et mécanisme d'action des nutriments sur l'athéro-thrombose

Épidémiologie nutritionnelle

L'étude des Sept Pays, initiée dans les années 50, a montré l'importance des relations entre nutrition et maladies cardio-vasculaires. Cette étude fondatrice a permis d'établir le lien entre consommation de graisses saturées, augmentation de la cholestérolémie et mortalité par cardiopathie ischémique. Au terme de 15 années d'observation, le taux de mortalité coronaire des Crétois et des Japonais était de 38 et 136/1000 années de suivi contre 733 et 972/1000 en Finlande et aux Etats-Unis respectivement. Toutefois, la Crète avait une place particulière, car la cholestérolémie moyenne de ses habitants n'était pas plus basse que celle des autres pays méditerranéens alors que le taux de mortalité était le plus faible. C'est en recherchant une explication à ce paradoxe qu'ultérieurement la part importante de l'acide alpha-linolénique dans l'alimentation des Crétois a été mise en exergue. Le régime méditerranéen a ainsi été promu. Il est riche en fruits, légumes, huile d'olive, céréales, poisson, pain et comporte du vin, il est pauvre en graisses d'origine animale (viande, produits laitiers) et correspond à des apports préférentiels en AG insaturés d'origine végétale, en fibres, en anti-oxydants naturels, et restreints en AGS saturés et cholestérol alimentaire. Le rapport AGPI/AGS se situe environ à 0,5.

Les données de l'étude MONICA montrent qu'en France la mortalité cardio-vasculaire est plus faible que dans les pays européens anglo-saxons et slaves à niveau de consommation d'AGS identique et à cholestérolémie équivalente. Ce paradoxe apparent n'est pas spécifiquement français, car il s'inscrit dans le cadre d'un gradient nord-sud général aboutissant à une moindre incidence de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans les pays du pourtour méditerranéen. Ainsi, le régime des habitants de Haute-Garonne paraît plus favorable que celui des habitants de Lille ou Strasbourg. Dans le Sud-Ouest, la consommation de fruits et légumes est importante, celle en AGS modérée, le rapport AGPI/AGS est plus élevé. Plusieurs études épidémiologiques transversales et prospectives ont d'ailleurs montré une relation inverse entre insuffisance coronaire et apports ou concentrations plasmatiques en vitamine C, E et bêta-carotène.

Une alimentation riche en hydrates de carbone, comme dans le Sud-Est asiatique, zone à faible incidence d'accidents cardio-vasculaires, s'accompagne d'une baisse du cholestérol total plasmatique. Plusieurs études de cohorte ont établi que le niveau de consommation des fibres alimentaires était prédictif du risque de décès coronaire sur 20 ans. Cependant, dans ces populations, il est difficile de distinguer l'effet des glucides de celui d'une réduction concomitante des graisses saturées.

La consommation d'alcool est retrouvée constamment associée avec une moindre incidence de complications cardio-vasculaires (risque relatif : 0,35-0,79). L'effet n'est pas propre à la consommation de vin rouge. La dose d'éthanol quotidienne correspondant au minimum de complications ischémiques se situe entre 10 et 30 g, soit un à trois verres équivalent verres de vin.

Lors des études écologiques tentant d'associer un nutriment avec le risque cardio-vasculaire, il est toujours difficile de tenir compte de tous les facteurs confondants. Certains, encore inconnus et associés au paramètre examiné, peuvent être responsables de l'effet apparent observé. Il est clair néanmoins

qu'il n'existe pas un facteur nutritionnel unique responsable de l'effet bénéfique, mais une constellation de nutriments. Ceci est illustré par la cohorte des infirmières américaines où le niveau de risque vasculaire est inversement proportionnel au nombre des mesures hygiéno-diététiques constatées.

Études d'intervention nutritionnelle en prévention primaire

L'étude des hôpitaux psychiatriques finlandais a permis de suivre pendant 12 ans des sujets ayant soit un régime riche en AGS, soit un régime expérimental respectant un rapport AGPI/AGS = 2 et pauvre en cholestérol alimentaire. Dans le groupe expérimental, il a été enregistré une réduction de la fréquence des événements coronariens (de 44 %), parallèlement à une baisse de la cholestérolémie.

Dans l'étude des vétérans américains, les participants ont suivi soit un régime américain traditionnel (40 % de lipides, essentiellement des AGS), soit un régime (expérimental) dont le rapport AGPI/AGS était de 1,7. Dans le groupe expérimental ont été notées, outre une baisse de la cholestérolémie, une réduction de la fréquence des accidents coronariens (de 20 %), mais une augmentation de la fréquence des décès de cause non cardiaque.

L'essai d'Oslo a inclus des hommes à haut risque vasculaire du fait d'une hypercholestérolémie ou d'un tabagisme, qui ont été répartis en deux groupes, l'un recevant des conseils diététiques de réduction des graisses saturées avec augmentation du rapport AGPI/AGS à 1 (au lieu de 0,40) et des conseils de cessation du tabac, l'autre servant de groupe témoin. A 5 ans, l'incidence des infarctus a été réduite de près de 50 % et celle des morts subites de 73 % dans le groupe expérimental. On a pu attribuer 60 % de la réduction d'incidence des accidents coronariens à la baisse de la cholestérolémie.

Une étude américaine (la Iowa Women's Health Study) a exploré prospectivement la relation entre la consommation de vitamine E (alpha-tocophérol) et le risque de cardiopathie ischémique, en suivant 34 486 femmes ménopausées. Parmi celles qui ne recouraient à aucune supplémentation vitaminique pharmacologique, une relation inverse a été observée entre la quantité de vitamine E apportée par l'alimentation et la mortalité par cardiopathie ischémique, le risque étant réduit de plus de 60 % dans les quintiles supérieurs de consommation de vitamine E. La méta-analyse de l'ensemble des études d'interventions nutritionnelles en prévention primaire ne montre toutefois pas d'effet décisif, ce qui peut être lié pour partie aux difficultés méthodologiques de ce type d'étude.

Études d'intervention nutritionnelle en prévention secondaire

L'étude DART (Diet And Reinfarction Trial) a examiné l'effet de conseils diététiques portant sur la consommation de graisses de poisson ou de fibres, dans la prévention secondaire d'un second infarctus du myocarde. Les patients ont été randomisés pour recevoir un des trois types suivants de conseils diététiques : - augmentation de la consommation de fibres (17 g de fibres de céréales par jour contre 9 g dans le groupe témoin), - réduction de la consommation de graisses (à 32 % de la ration calorique totale, avec un rapport AGPI/AGS = 0,8 contre 0,44 dans le groupe témoin), - augmentation de la consommation de poissons gras (2 fois par semaine, soit 300 g) ou supplémentation en AGPI en n-3 par des capsules. Il n'a pas été enregistré de réduction de la mortalité avec la réduction de la quantité de lipides ingérés, peut-être du fait d'une réduction modérée de la cholestérolémie de 3 à 4 %. Au contraire, l'augmentation de la consommation de poisson a réduit significativement, à deux ans, le taux de la mortalité globale (-29 %) et celui de la mortalité par cardiopathie ischémique (-32 %).

L'étude lyonnaise est particulièrement intéressante. Six semaines après un premier infarctus, 600 patients ont été randomisés en deux groupes : - l'un a reçu les conseils nutritionnels habituels donnés aux coronariens incluant une réduction des lipides totaux à 33 % de la ration calorique dont 12 %

d'AGS, - le second, le groupe expérimental, devait suivre une diététique proche de l'alimentation méditerranéenne ou crétoise avec davantage de légumes, fruits, céréales, moins de viande et des corps gras à base d'huile d'olive et de colza, de sorte que l'apport lipidique moyen était de 28 % dont 7 % d'AGS, 3,4 % d'acide linoléique, 13 % d'acide oléique et 0,7 % d'acide alpha-linolénique. Le taux des lipides plasmatiques était comparable dans les deux groupes, mais dans le groupe expérimental les taux plasmatiques de vitamines E et C ont augmenté significativement comparativement au groupe témoin. Après 27 mois de suivi, dans le groupe expérimental, le taux des événements cardiaques avait baissé de 73 %, celui des décès de toutes causes de 70 %.

Lors de l'étude GISSI II, l'administration de capsules d'huile de poisson à la suite d'un épisode coronarien aigu s'est accompagnée d'une réduction de 22 % de la mortalité cardio-vasculaire à 3 ans. L'étude HOPE a testé l'effet d'une supplémentation en vitamine E à forte dose (500 UI/j) chez des coronariens en prévention secondaire et des diabétiques à haut risque cardio-vasculaire. A cette posologie, la vitamine E n'a induit aucun effet protecteur cardio-vasculaire.

Mécanismes d'actions des différents nutriments

Les lipides

Les apports élevés en cholestérol augmentent la concentration plasmatique du cholestérol LDL (LDLc). Cette augmentation est potentialisée en cas d'apport simultané important en AGS, d'hypercholestérolémie, et chez les sujets porteurs de l'allèle E4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E. Des polymorphismes des gènes de l'Apo B, de l'Apo A1 et de l'Apo A IV ont également été associés à la variabilité de la réponse du LDLc. Seulement la moitié des individus sont franchement répondeurs et connaissent une diminution substantielle de leur cholestérolémie en cas de régime restrictif en cholestérol (< 300 mg/j *vs* 400 mg/j).

Les phytostérols (stérols des végétaux) présents dans les fruits, les graines oléagineuses, les céréales complètes et les huiles végétales inhibent l'absorption du cholestérol intestinal. Leur effet est marginal en dehors d'une supplémentation de la ration à forte dose (2-5 g/j *vs* 100-300 mg/j dans une ration normale). Des margarines enrichies en phytostérol de telle sorte qu'une ration de 20 g apporte 2 à 3 g de phytostérol sont désormais disponibles sur le marché, leur consommation permet lors d'études contrôlées d'abaisser la concentration du LDLc de 10 à 15 %.

Les AG saturés, présents dans les graisses d'origine animale, augmentent le LDLc et le HDLc. Les acides laurique (C12:0), myristique (C14:0) et palmitique (C16:0) sont hypercholestérolémiant, l'acide myristique étant potentiellement le plus athérogène. Le mécanisme consisterait en une diminution du catabolisme des particules LDL et IDL. Ils sont également potentiellement thrombogéniques du fait d'une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire. L'acide stéarique (C18:0) n'entraîne pas d'élévation du cholestérol sanguin lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est faible, dans la mesure où il est moins bien absorbé et rapidement converti en acide oléique (C18:1). En revanche, il conserve un effet prothrombogène en augmentant l'activité des facteurs VII et XII.

Les AG monoinsaturés ont pour chef de file l'acide oléique (C18:1), présent dans l'huile d'olive, prépondérant dans l'huile d'arachide, les graisses de porc et de volaille. Substitué aux AGS, il entraîne une diminution du LDLc tout en préservant le HDLc. Il induirait une résistance à l'oxydation des particules LDL. L'acide oléique inhiberait l'agrégation plaquettaire, mais à un niveau moindre que les AGPI.

Les AG insaturés trans apparaissent lors de l'hydrogénation des huiles végétales riches en AGPI (fabrication de margarines de pâtes à tartiner, corps gras industriels). Ils augmentent le LDLc et la Lp(a), abaissent le HDLc et potentialisent l'effet du cholestérol alimentaire en réduisant l'activité des récepteurs aux LDL. Ils s'opposent à l'effet hypocholestérolémiant de l'acide linoléique. De plus, ils augmentent l'agrégabilité plaquettaire.

Les AG polyinsaturés de la famille n-6 dérivent essentiellement de l'acide linoléique contenu dans les huiles végétales (arachide, maïs, pépin de raisin, tournesol, soja). Ils diminuent le LDLc et au-delà d'un apport excédant 11 % de la ration énergétique totale, le HDLc peut diminuer. A partir de 4 à 6 % de la ration énergétique totale, ils s'opposent à l'effet hypercholestérolémiant des AGS et du cholestérol alimentaire. Le mécanisme exact sur les LDL est mal connu, il passerait par une inhibition de la synthèse des VLDL et une stimulation du catabolisme des LDL consécutive à une augmentation de l'excrétion du cholestérol par la voie biliaire. Ils auraient des propriétés anti-thrombotiques, mais moindres que celles conférées aux AGPI n-3. L'apport en AGPI pourrait être délétère si le rapport AGPI/AGS dépasse 1, car ils augmentent alors la susceptibilité peroxydative des lipoprotéines et la réactivité plaquettaire. Un apport excessif en AGPI n-6 par rapport aux AGPI n-3 pourrait être également néfaste par des mécanismes de compétition sur la synthèse des leucotriènes.

Les AG polyinsaturés de la famille n-3 dérivent de l'acide alpha-linolénique contenu dans les huiles végétales de colza, noix et soja. Ils diminuent modérément le LDLc. Les dérivés à longue chaîne : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont également apportés par les graisses de poisson. Ils diminuent à forte dose les triglycérides en inhibant la synthèse hépatique des VLDL. Ils inhibent l'agrégation plaquettaire en diminuant la biosynthèse du thromboxane A2. L'EPA inhibe la formation du facteur endothélial de croissance (VEGF), mais il augmente le taux de PAI 1 et l'oxydabilité des LDL. Les AGPI n-3 exercent au moins expérimentalement d'autres effets potentiellement intéressants lors de la phase aiguë des nécroses myocardiques puisqu'ils ont des propriétés anti-ischémiques, anti-arythmiques et anti-inflammatoires. En post-infarctus, la consommation d'AGPI de la famille n-3 induit une diminution significative des morts subites sans influencer les infarctus non mortels.

Autres nutriments

La substitution de glucides aux AGS abaisse le LDLc, mais aussi le HDLc et surtout élève les triglycérides plasmatiques, considérés à présent comme un facteur de risque cardio-vasculaire. La baisse du HDLc est d'autant plus nette que les glucides sont de haut index glycémique.

Les protéines végétales les mieux étudiées sont la caséine et les protéines de soja. Ces dernières semblent avoir un effet hypocholestérolémiant à l'inverse des protéines animales. Le mécanisme se réduit essentiellement à une augmentation de l'excrétion fécale des stéroïdes, en rapport avec la présence de fragments peptidiques liant les acides biliaires. En outre, les protéines de soja diminuent la désaturation de l'acide linoléique en acide arachidonique et ainsi la production d'eicosanoïdes qui agissent sur la vasomotricité et le risque thrombogène.

Les micro-nutriments participent aux moyens principaux de protection contre les effets des radicaux libres oxygénés. D'une part, des systèmes enzymatiques (glutathion peroxydase et catalase) utilisent comme co-facteurs des oligo-éléments spécifiques : le sélénium, le cuivre, le manganèse et le zinc. D'autre part, des anti-oxydants naturels sont apportés par les aliments, comme les vitamines C et E, le bêta-carotène, des flavonoïdes et des polyphénols. Ces anti-oxydants exercent tout au moins *in vitro* leur effet bénéfique en protégeant les lipoprotéines LDL contre le phénomène d'oxydation. De même, les sujets recevant des suppléments en vitamines E et C ont une moindre oxydabilité *in vitro* de leurs LDL. La vitamine E s'oppose également à l'adhésion des plaquettes sur la paroi vasculaire. Toutefois, les essais d'intervention chez l'homme portant sur des critères de morbi-mortalité CV n'ont pas montré d'effet significatif.

L'homocystéine est un métabolite résultant de la transformation de la méthionine, AA soufré essentiel dont le métabolisme dépend étroitement de cofacteurs vitaminiques qui déterminent l'activité optimale des enzymes régulant les réactions de trans-sulfuration. L'hyperhomocystéinémie constitue un facteur

de risque cardio-vasculaire dans de multiples études convergentes transversales et prospectives, par le biais d'une altération fonctionnelle des cellules endothéliales, d'une stimulation de l'oxydation des LDL et d'un effet sur l'activation plaquettaire et la fibrinolyse. Une supplémentation en folates (fruits, céréales, pain complet) d'au moins 400 µg/j éventuellement associés aux vitamines B12 et B6, cofacteurs du cycle métabolique, diminue efficacement l'homocystéinémie. L'effet de ce type de supplémentation en prévention CV reste à démontrer. **L'éthanol** augmente la concentration du HDLc. On considère que la variation du HDLc ne peut expliquer que 50 % de l'effet protecteur apparent. Les autres effets bénéfiques portent sur une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une diminution de la fibrinogénémie et du facteur VII. Les composés phénoliques du vin rouge et d'autres composés présents dans les tanins sont susceptibles, par leur effet anti-oxydant sur les particules LDL, de contribuer aux effets cardioprotecteurs. Expérimentalement, ils ont également des effets vasorelaxants consécutifs à une production accrue de NO. En revanche, à forte dose, l'éthanol stimulerait la peroxydation lipidique. Il existerait également un effet rebond de l'agrégation plaquettaire après une ingestion massive d'alcool. Enfin, plusieurs études montrent qu'à dose importante la consommation de plus de 45 g

d'alcool par jour s'accompagne d'un accroissement du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Aussi, la consommation recommandée d'alcool ne devrait pas dépasser 30 g/j.

Pour en savoir plus

Moulin P. - *Les hyperlipoprotéïnémies, Revue du Praticien* 2001 (in press).

Recommandations de bonne pratique : prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique AFSSAPS Concours Médical 2001; 123, 632-6.

Martin A. - *Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. Ed Tec et Doc ISBN 2-7430-0422-3 3, édition 2001; chap 3; 63-81.*

Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. www.ANAES.fr.

Arrêt de la consommation du tabac. www.ANAES.fr.

Cas clinique

Un homme, âgé de cinquante ans, consulte pour une suspicion de diabète.

En effet, son frère diabétique de type II lui a pratiqué une glycémie capillaire à jeun une semaine auparavant et a découvert une glycémie à 1,2 g/l.

C'est un ancien rugbyman qui s'est reconverti en VRP pour matériel sportif, mais ne pratique plus de sport.

Il fume un paquet quotidiennement, consomme un verre de vin par repas, n'a pas d'antécédent personnel particulier.

Son poids est à 85 kg/1,70 m.

Tour de taille 110 cm et tour de hanche 105 cm.

L'examen clinique est normal hormis une hépatomégalie à un travers de doigt.

La tension artérielle retrouvée à 140/85 mmHg.

Il ne suit aucun traitement actuellement. Il a retrouvé une NF et un bilan lipidique effectué 6 mois plus tôt qui montrent :

Cholestérol total : 2,8 g/l

Triglycéridémie : 3 g/l

HDL cholestérol : 0,32 g/l

LDLc : 1,9 g/l. La NF est strictement normale.

Questions

1 - Sur quels arguments un dépistage de diabète était-il légitime ?

2 - L'hypothèse d'un diabète est-elle exacte ? Que faut-il faire pour vérifier ?

3 - Quelles sont les anomalies de son bilan lipidique qui correspondent à un syndrome d'insulino-résistance ?

4 - Son enquête diététique journalière hors période de fêtes montre :

Kcal : 2 900

Glucides : 55 %

Lipides : 35 %

Protéines : 10 %

Alcool : 20 g/j

Fibres : 12 g/j

Citez deux conseils hygiéno-diététiques pratiques qui vous paraissent prioritaires dans son cas.

5 - Si son bilan lipidique ne s'améliorait pas après 6 mois de régime et alors qu'il aurait perdu trois kilos, quels sont les arguments qui vous conduiraient à employer un hypolipémiant et une statine plus particulièrement ?

6 - Quel serait votre objectif lipidique et les modalités de votre surveillance ?

Réponses

1 - Sur quels arguments un dépistage de diabète était-il légitime ?

- son frère est lui-même diabétique,

- il a plus de 40 ans,

- il présente une obésité androïde,

- son risque vasculaire est élevé,

- il présente une hypertriglycéridémie, dyslipidémie souvent observée lors du diabète de type II.

2 - L'hypothèse d'un diabète est-elle exacte ? Que faut-il faire pour vérifier ?

Non

- la glycémie est inférieure à 1,26 g/l, mais la glycémie capillaire est non fiable pour le dépistage,
- le diagnostic repose sur deux glycémies plasmatiques sur prélèvement veineux supérieures à 1,26 g/l.

3 - Quelles sont les anomalies de son bilan lipidique qui correspondent à un syndrome d'insulino-résistance ?

L'hypertriglycéridémie et la diminution du cholestérol HDL (il est probable, chez cet homme, que la taille des LDL soit diminuée, mais ceci n'est pas dosé en routine).

4 - Son enquête diététique journalière hors période de fêtes montre :

Kcal : 2 900
Glucides : 55 %
Lipides : 35 %
Protéines : 10 %
Alcool : 30 g/j
Fibres : 12 g/j

Citez trois conseils hygiéno-diététiques pratiques qui vous paraissent prioritaires dans son cas.

- Obtenir un sevrage du tabac, mais cette mesure risque de favoriser une prise de poids si elle n'est pas associée aux deux autres conseils :
- réduire les quantités de nourriture consommées, en particulier les sucres simples et les graisses saturées (charcuterie, laitages),
- reprendre une activité physique régulière après ECG de base et éventuel avis cardio.

5 - Si son bilan lipidique ne s'améliorait pas après 6 mois de régime et alors qu'il aurait perdu trois kilos, quels seraient les arguments qui vous conduiraient à employer une statine ?

- le risque cardio-vasculaire élevé (tabac, obésité androïde avec sédentarité, contexte d'insulino-résistance, hyperlipidémie mixte avec diminution du cholestérol HDL),
- le fait que le LDL dépasse 1,3 g/l conduit à privilégier une statine, bien qu'il existe une hypertriglycéridémie modérée.

6 - Quel serait votre objectif lipidique prioritaire et les modalités de votre surveillance ?

Réduire le LDLc à moins de 1,6 g/l
deux mois plus tard
TC TG HDLc LDLc SGOT SGPT CPK