

Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ?



→ J.P. CAMBOU

INSERM U 558,
Service de Médecine Vasculaire,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2009 a été riche en recherches sur l'épidémiologie cardiovasculaire. Elle a permis d'améliorer les connaissances sur des sujets aussi divers que le niveau des facteurs de risque chez la femme au cours de la ménopause jusqu'à la réévaluation de l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé des populations.

La ménopause, un moment charnière pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires

La ménopause a été considérée par certains auteurs comme un facteur de risque cardiovasculaire de par les

modifications physiologiques qui en découlent [1]. Face à la diminution des estrogènes, le traitement hormonal substitutif (THS) semblait être la solution de prévention cardiovasculaire jusqu'aux études WHI [2], HERS I et II [3] qui ne lui ont pas trouvé d'effets bénéfiques en prévention primaire et secondaire et ont remis en question l'indication du THS.

Au décours de la ménopause, le risque cardiovasculaire de la femme n'est pas totalement expliqué par l'évolution des taux d'estrogènes, mais peut être aussi la conséquence d'un comportement spécifique des femmes vis-à-vis des facteurs de risque comme vient de le montrer, dans une publication récente, l'étude INTERHEART [4]. Cette étude montre que la lutte contre les facteurs de risque reste l'axe majeur de prévention chez la femme, bien avant un éventuel traitement hormonal.

La controverse sur le rôle respectif des estrogènes et des facteurs de risque classiques a été abordée en 2009 de manière originale dans un article du *JACC* par Matthews *et al.* (5). Les auteurs ont analysé l'évolution des facteurs de risque avant et après les dernières règles chez 1 054 femmes incluses en préménopause, puis suivies 1 an après l'arrêt des règles. Le résultat principal de leur travail a été de montrer que l'ensemble des facteurs de risques étaient majorés au cours de cette période. L'évolution des facteurs de risques (pression artérielle, CRP, glycémie, insuline) corres-

pond à la progression attendue du fait du vieillissement; en revanche, pour les facteurs lipidiques, la ménopause induit une progression plus importante que ne le laisserait penser le seul effet de l'âge. Pour les auteurs de cet article, les femmes doivent être prévenues que leurs facteurs de risques sont susceptibles de se modifier au décours de la ménopause. **Une surveillance accrue durant cette période doit donc être proposée afin d'aboutir à un contrôle des facteurs de risques.**

Importantes évolutions des caractéristiques des diabétiques en France entre 2001 et 2007

Les caractéristiques des patients diabétiques ont été étudiées en 2001 dans le cadre d'une première étude ENTRED (Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques). Cette première étude a montré que les diabétiques avaient un risque vasculaire élevé et une prise en charge insuffisante [6]. La population d'ENTRED est composée d'assurés sociaux du régime général d'Assurance Maladie âgés de plus de 18 ans et ayant bénéficié au cours de l'année de trois remboursements de médicaments antidiabétiques oraux ou d'insuline. Des actions visant à une meilleure prise en charge médicale ont, par la suite, été entreprises au niveau national.

Une deuxième enquête ENTRED a été proposée et réalisée en 2007 et ses résultats ont été publiés en 2009 [7].

Les diabétiques étaient âgés en moyenne de 65 ans en 2007 comme en 2001 et 26 % avaient plus de 75 ans, soit une augmentation de 4 points. Plus de 9 personnes sur 10 avaient un diabète de type 2, l'ancienneté du diabète a été estimée comme en 2001 à 12 ans. L'indice de masse corporelle était de 29,5 kg/m², soit une augmentation de 0,7 kg/m² entre 2001 et 2007. Le pourcentage d'obèses (IMC > 30 kg/m²) a augmenté de 7 points pour atteindre 41 % des diabétiques. L'HbA1c se situait en moyenne à 7,9 % avec 15 % de patients au-dessus de 8 %, soit une diminution de 7 points entre 2001 et 2007. La pression artérielle systolique a baissé de 2 mmHg et le LDL de 0,18 g/L. Il reste des progrès à faire car seuls 14 % des diabétiques de type 2 se situent en dessous des seuils de pression artérielle recommandés de 130/80 mmHg. Le tabagisme était rapporté chez 36 % des moins de 45 ans, 29 % des 45-54 ans et 9 % des plus âgés.

Cette deuxième enquête ENTRED permet de mettre en évidence une amélioration modeste du contrôle des facteurs de risques (pression artérielle et LDL-cholestérol). Il reste trop de diabétiques obèses, avec une HbA1c supérieure à 7 %, avec une pression artérielle non contrôlée ou bien un tabagisme.

Les études EUROASPIRE I, II et III montrent que le contrôle des facteurs de risques chez le coronarien reste insuffisant.

Les données portant sur 8 547 patients inclus dans les études observationnelles EUROASPIRE I, II et III dans 8 pays européens (dont la France) ont été publiées en 2009 (8). Ces patients étaient inclus après un infarctus, une ischémie coronaire, une angioplastie ou un pontage. L'objectif était d'évaluer l'évolution au cours des 12 dernières années (1995-2007) de la prise en charge des différents facteurs de

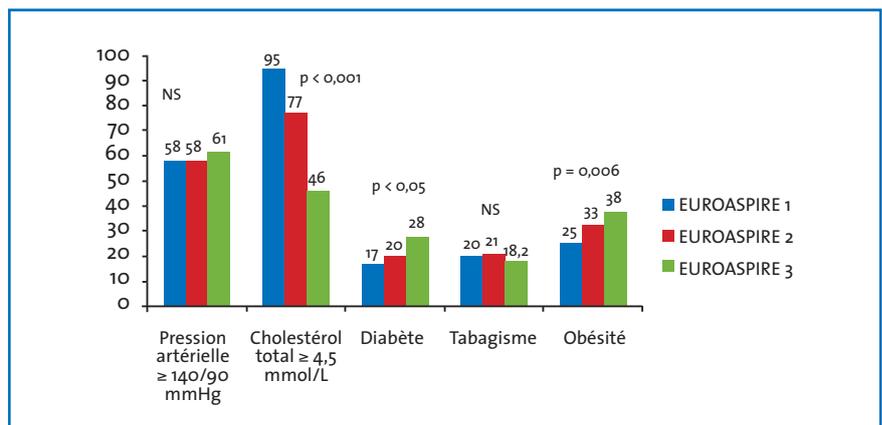


FIG. 1 : Evolution des facteurs de risques dans les études EUROASPIRE. D'après [8].

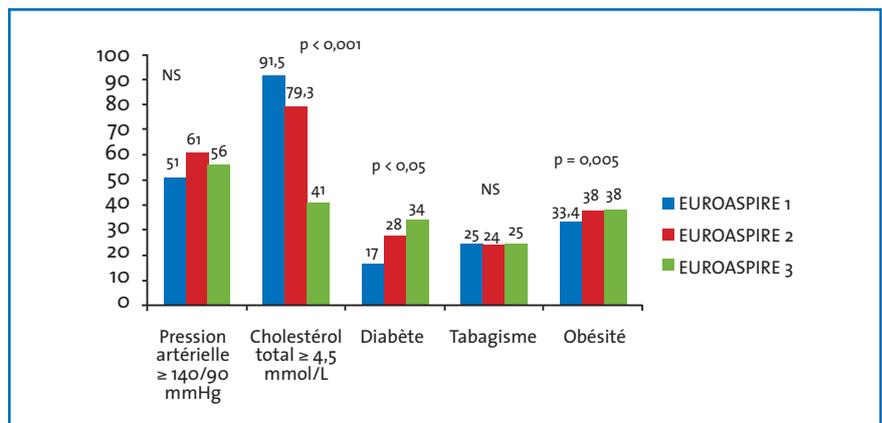


FIG. 2 : Evolution des facteurs de risques dans l'étude EUROASPIRE-France. D'après [8].

risques, notamment la prescription médicamenteuse.

Les taux de patients fumeurs restent stables au cours du temps, avec toujours 1 patient sur 5 qui fume activement (fig. 1 et 2), indiquant l'inefficacité des différentes mesures mises en place pour réduire l'incidence du tabagisme. Si, chez l'homme, la situation est stationnaire, le tabagisme a, en revanche, augmenté considérablement ces 10 dernières années chez la femme (fig. 3). Beaucoup plus inquiétant, le pourcentage de patients obèses présentant une obésité abdominale a explosé et atteint plus de la moitié des patients d'EUROASPIRE III (fig. 1 et 2).

Le taux de patients hypertendus reste stable, avec un taux de contrôle tensionnel par les traitements qui est médiocre et sans évolutivité. 1 patient sur 3 seulement atteint les objectifs tensionnels sous traitement. Cette situation ne peut être expliquée par un traitement médical insuffisant puisque le taux de prescription des nombreuses classes antihypertensives s'est amélioré ces 12 dernières années (fig. 4), notamment les bêtabloquants, les IEC/ARA2 et les diurétiques, à l'exception des inhibiteurs calciques dont la prescription a diminué. La progression des hypolipémiants a abouti à une diminution du pourcentage des sujets hypercholestérolémi-

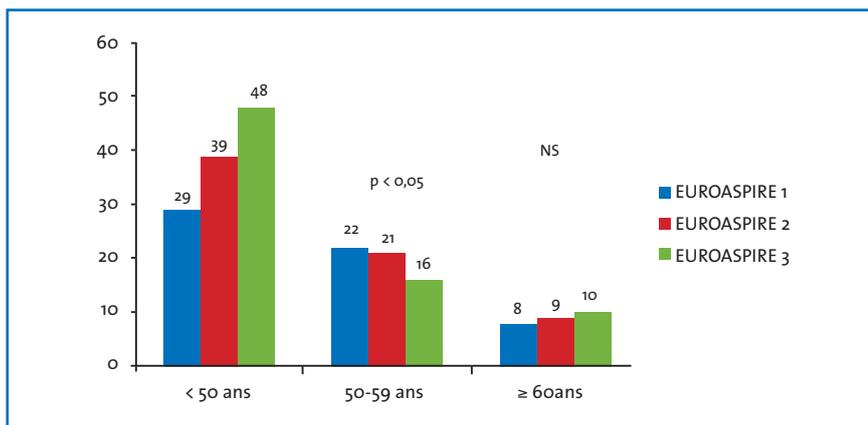


FIG. 3 : Evolution du tabagisme chez la femme dans les études EUROASPIRE. D'après [8].

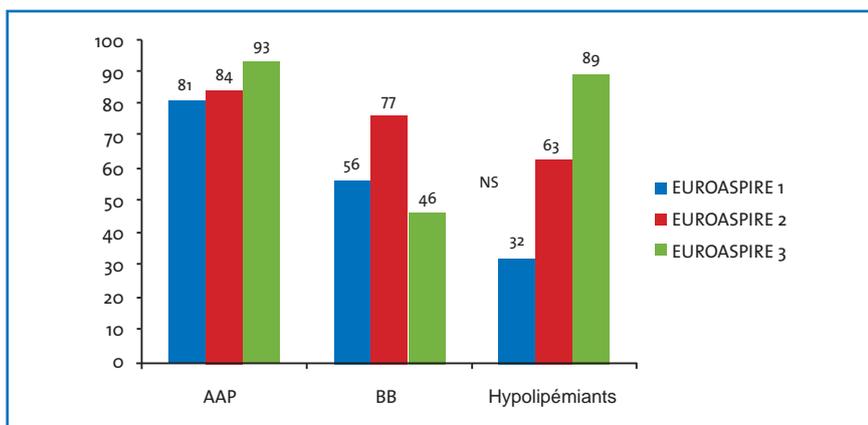


FIG. 4 : Evolution des traitements dans les études EUROASPIRE. D'après [8].

ques. A l'inverse, le pourcentage de patients diabétiques croît de manière inquiétante.

Ces registres montrent que le contrôle des facteurs de risques reste médiocre. L'augmentation de la prévalence de l'obésité, et notamment de l'obésité abdominale, a certainement contribué très largement au contrôle insuffisant du diabète et de l'HTA, malgré l'augmentation des prescriptions médicamenteuses. **Ces données montrent une information encourageante: la prise en charge thérapeutique s'est globalement améliorée**, avec notamment un plus grand taux de prescriptions de nombreuses classes thérapeu-

tiques au premier rang desquelles se trouvent les statines (87 % dans EUROASPIRE III).

Pollution atmosphérique et maladies cardiovasculaires

De très nombreuses études épidémiologiques écologiques ont établi des liens entre, d'une part, l'exposition à la pollution atmosphérique et, d'autre part, la mortalité et la morbidité cardiovasculaire. La compréhension des mécanismes par lesquels l'inhalation des polluants agit sur le système cardiovasculaire a fait l'objet de nombreux travaux. Les polluants atmos-

phériques, particulaires, entraînent lors de leur inhalation des réactions d'inflammation au niveau des poumons et provoquent localement un stress oxydatif. Les médiateurs de l'inflammation produits localement seraient ensuite à même de déclencher une réponse inflammatoire systémique, avec notamment des altérations du système vasculaire, des modifications de la viscosité sanguine et des processus de coagulation. La mise en évidence, à partir du début des années 90, d'effets de la pollution atmosphérique sur la santé pour les niveaux rencontrés usuellement dans les agglomérations des pays industrialisés a constitué un résultat majeur en santé environnementale. Les premiers résultats obtenus montraient, notamment, des liens entre niveaux de pollution atmosphérique et mortalité, avec déjà une attention particulière portée sur la mortalité pour causes cardiovasculaires.

Les études menées en Amérique du Nord [9], en Europe [10, 11] et en France [12] ont mis en évidence des liens entre les augmentations des niveaux de différents indicateurs de pollution atmosphérique – polluants gazeux (ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre), mais surtout pollution atmosphérique particulaire – et des augmentations faibles, mais significatives, du risque relatif de décès pour causes cardiovasculaires. De façon cohérente, des relations significatives ont été également observées avec les admissions à l'hôpital pour causes cardiovasculaires. Ainsi, par exemple, en France, l'étude regroupant 8 agglomérations françaises et coordonnée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVs) dans le cadre du Programme de surveillance Air et Santé a mis en évidence des augmentations significatives des risques relatifs d'admission à l'hôpital pour causes cardiovasculaires, pour maladies cardiaques et pour cardiopathies isché-

miques dans les 2 jours faisant suite à une augmentation des niveaux de pollution atmosphérique particulaire [13]. Dans un article récent, ces données ont été réactualisées dans 9 villes françaises utilisant la même méthodologie [14]. Le risque relatif de mortalité toute cause est majoré pour toute augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des différents indicateurs de pollution : particules de diamètre inférieur à 10μ , oxyde d'azote (NO_2), ozone (O_3), soit 1,4 %, 1,3 % et 0,9 % respectivement. Pour la mortalité de cause cardiovasculaire, l'augmentation du risque relatif de mortalité est de 2,4 %, 2,0 % et 1,1 % respectivement. L'impact est plus important pour les sujets de plus de 65 ans : 2,9 %, 2,2 % et 1,4 %. Des associations significatives ont été mises en évidence entre les niveaux de pollution par les particules PM 10 et le NO_2 , mais pas avec l'ozone pour les taux d'admission à l'hôpital pour des pathologies cardiovasculaires.

Cette deuxième étude confirme l'existence d'un lien entre pollution atmosphérique urbaine et les indicateurs de santé. Cette étude montre le rôle important des particules fines qui semblent jouer un rôle prépondérant.

Le poids (obésité ou maigreur), un facteur de risque cardiovasculaire indépendant des facteurs de risques classiques

Pour l'OMS, le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille, couramment utilisée pour estimer la maigreur, le surpoids et l'obésité chez les populations et les individus adultes. Il était admis, jusqu'à récemment, que le risque de maladies chroniques augmentait pro-

gressivement au-delà d'un IMC de $21 \text{ kg}/\text{m}^2$. Les sujets de faible poids n'étaient pas pris en compte. En fait, la relation entre l'obésité et le risque cardiovasculaire est difficile à démontrer, car l'obésité est associée à de nombreux facteurs de risques. Le rôle propre de celle-ci est très controversé.

Une revue de la littérature publiée en 2009 dans le *JACC* fait le point sur ce sujet [15]. L'étude la plus décisive sur ce sujet a été publiée dans le *Lancet* en 2009 à partir des données de 900 000 sujets en bonne santé ayant participé à des études de cohortes [16]. Cette étude montre une relation en U, et non une relation linéaire, entre la mortalité toute cause et l'IMC. La mortalité la plus basse a été retrouvée chez les individus avec un IMC compris entre 22,5 et $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. La mortalité cardiovasculaire est la cause principale de décès chez les sujets obèses. Une étude prospective danoise ayant inclus 54 783 patients montre que le risque lié à l'obésité est indépendant des facteurs de risques classiques [17]. L'étude Framingham retrouve des résultats similaires. Une analyse du registre CRUZADE [18] démontre que l'âge du premier infarctus est inversement proportionnel à l'IMC : les obèses ont des infarctus plus jeunes. Toutes ces études soulignent le rôle propre de l'obésité et des faibles poids dans les pathologies cardiovasculaires. L'étude, publiée dans le *Lancet*, doit attirer l'attention du clinicien sur le risque représenté par les sujets de "faible poids".

La CRP, un "nouveau" facteur de risque cardiovasculaire

Calculer le risque cardiovasculaire peut être utile pour cibler le traitement préventif médicamenteux chez des individus asymptomatiques qui ne présentent pas un risque élevé évident de développer une maladie cardiovasculaire. Des patients en risque

intermédiaire, et donc susceptibles de ne pas être traités, pourraient être reclassés en risque élevé ou à faible risque. Plusieurs algorithmes ont été validés pour calculer le risque cardiovasculaire des sujets asymptomatiques. La plupart des formules de risque incluent l'âge, le sexe, la pression artérielle, les lipides, le tabagisme et le diabète. D'autres facteurs tels la CRP, l'épaisseur intima-média, le niveau social, l'HbA1c sont utilisés dans certaines formules afin d'améliorer la prédiction.

Plusieurs articles sur la prédiction du risque ont été publiés en 2009 dans les *Annals of Internal Medicine*. Dans le premier article, D. Buckley *et al.* [19] posent la question de l'intérêt du dosage de la CRP dans le calcul du risque cardiovasculaire chez les patients à risque intermédiaire. Pour analyser le rôle prédictif de la CRP, 24 cohortes ont été analysées. Dans cette méta-analyse, un sujet à risque intermédiaire calculé d'après la formule de Framingham avec une CRP $> 3 \text{ mg}$ a une augmentation du risque cardiovasculaire de 58 % par rapport au même sujet avec une CRP $< 1 \text{ mg}$. Les auteurs considèrent qu'il y a de fortes évidences pour valider la relation entre CRP et maladie coronaire. Il existe des preuves que l'introduction de la CRP dans les modèles permet de reclasser les patients asymptomatiques dans la catégorie du risque intermédiaire.

Dans la même revue, M. Helfand *et al.* [20] ont analysé 9 facteurs de risque dont la Lpa, l'homocystéine, la glycémie à jeun, les leucocytes, l'index de pression systolique (IPS), et l'épaisseur intima-média. Dans cet article, les auteurs réfutent l'intérêt d'introduire ces facteurs dans les formules de risque en prévention primaire.

Le troisième article au nom de l'*US Preventive Service Task Force* [21]

affirme que seule la CRPus est un marqueur de risque à utiliser pour reclasser les sujets évalués par la formule de Framingham en risque intermédiaire en risque élevé (donc à traiter médicalement) ou bien à risque faible (à pas traiter).

Bibliographie

1. GOHLKE-BARWOLF C. Coronary artery disease – is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol*, 2000; 95 Suppl 1: 177-83.
2. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 321-33.
3. HULLEY S, GRADY D, BUSH T *et al*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 1998; 280: 605-13.
4. ANAND SS, ISLAM S, ROSENGREN A *et al*. Risks factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Euro Heart J*, 2008; 29: 932-40.
5. MATTHEWS KA, CRAWFORD SL, CHAC CU *et al*. Are changes in cardiovascular disease risks factors in midlife women due to chronological aging or the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2366-73.
6. FAGOT-CAMPAGNA A, SIMON D, VAMOUD-VIAL M *et al*. Caractéristiques des personnes diabétiques traitées et adéquation du suivi médical du diabète aux recommandations officielles. ENTRED 2001. *Bull Epidemiol Hebd*, 2003; 49-50: 238-9.
7. FAGOT-CAMPAGNA A, FOSSE S, ROUDIER C *et al*. Caractéristiques, risques cardiovasculaires et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine. D'importantes évolutions entre ENTRED 2001 et ENTRED 2007. *Bull Epidemiol Hebd*, 2009; 49-50: 450-5.
8. KOTSEVA K, WOOD D, DE BACKER G *et al*. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373: 929-40.
9. DOMINICI F, McDERMOTT A, DANIELS M *et al*. Revised analyses of the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study: mortality among residents of 90 cities. *J Toxicol Environ Health A*, 2005; 68: 1071-92.
10. SAMOLI E, AGA E, TOULOUMI G *et al*. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Eur Respir J*, 2006; 27: 1129-38.
11. ZANOBBETTI A, SCHWARTZ J, SAMOLI E *et al*. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect*, 2003; 111: 1188-93.
12. LE TERTRE A, QUENEL P, EILSTEIN D *et al*. Short-term effects of air pollution on mortality in nine French cities: a quantitative summary. *Arch Environ Health*, 2002; 57: 311-9.
13. LARRIEU S, JUSOT J, BLANCHARD M *et al*. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: The PSAS program. *Sci Total Environ*, 2007; 387: 105-12.
14. PASCAL L, BLANCHARD M, FABRE P *et al*. Liens à court terme entre la mortalité et les admissions à l'hôpital et les niveaux de pollution atmosphérique dans 9 villes françaises.
15. HLATKY MA, HEIDENREICH P *et al*. The year in epidemiology, health services research, and outcomes. *JACC*, 2009; 54: 2343-51.
16. Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause specific mortality in 900 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009; 373: 1083-96.
17. JENSEN MK, CHIUVE SE, RIMM EB *et al*. Obesity behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*, 2008; 117: 3062-9.
18. WILSON PWF, BOZEMAN SR, BURTON TM *et al*. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*, 2008; 118: 124-30.
19. BUCKLEY DL, FU R, FREEMAN M *et al*. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis for US Preventive Task Force. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 483-95.
20. HELFAND M, BUCKEY DI, FREEMAN M *et al*. Emerging risk factor for coronary heart disease. A summary of systematic review conducted for the US preventive service Task force. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 496-507.
21. US PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE. Using non traditional risk factors in coronary heart disease risk assessment. US Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 474-82.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.