

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

## Epidémiologie

# Epidémiologie : quoi de neuf ?



→ **J.P. CAMBOU**  
UMR1027 Inserm, Service de  
Médecine Vasculaire,  
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2012 a été riche en informations épidémiologiques et a enrichi nos connaissances sur les pathologies vasculaires et leurs facteurs de risque. Elle a permis d'améliorer les connaissances sur des sujets aussi divers que l'obésité, la réévaluation de l'impact des oméga 3, des phytostérols et de la pollution atmosphérique sur la santé des populations.

### Evolution de la maladie coronaire en France : une tendance favorable confirmée

En 2012, le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) a publié les résultats de l'analyse des personnes hospitalisées en France pour infarctus du myocarde (IDM) entre 2002 et 2008. [1]. Les données ont été extraites des bases nationales PMSI des résumés d'hospitalisation. Les événements coro-

naires aigus ont été sélectionnés à partir du diagnostic principal et seuls les premiers séjours annuels de chaque patient ont été conservés.

Entre 2002 et 2008, le nombre global de patients hospitalisés pour IDM a diminué de 7,4 %, et le taux standardisé de 17,2 %. Avant 65 ans, on observe une réduction significative des taux d'hospitalisation dans toutes les classes d'âge masculines, mais une augmentation significative pour les femmes entre 35 et 54 ans. A partir de 65 ans, il y a eu une réduction significative et notable des taux standardisés, tant pour les hommes (-22,7 %) que pour les femmes (-23,7 %). Ces résultats favorables sont cohérents avec les résultats déjà publiés

par les équipes du projet MONICA [2] et après analyse des causes médicales de décès [3].

Ce travail précise au niveau national les évolutions récentes des hospitalisations pour IDM dans l'ensemble des classes d'âge, sans pouvoir différencier les parts respectives des primo-événements et des récurrences. La tendance est globalement favorable pour la plupart des classes d'âge, à l'exception des femmes de 35 à 54 ans, dont le taux d'hospitalisation pour IDM augmente. Les enquêtes dans la population générale effectuées en France dans les registres MONICA ont montré au cours de cette même période une baisse de la prévalence de l'hypertension artérielle

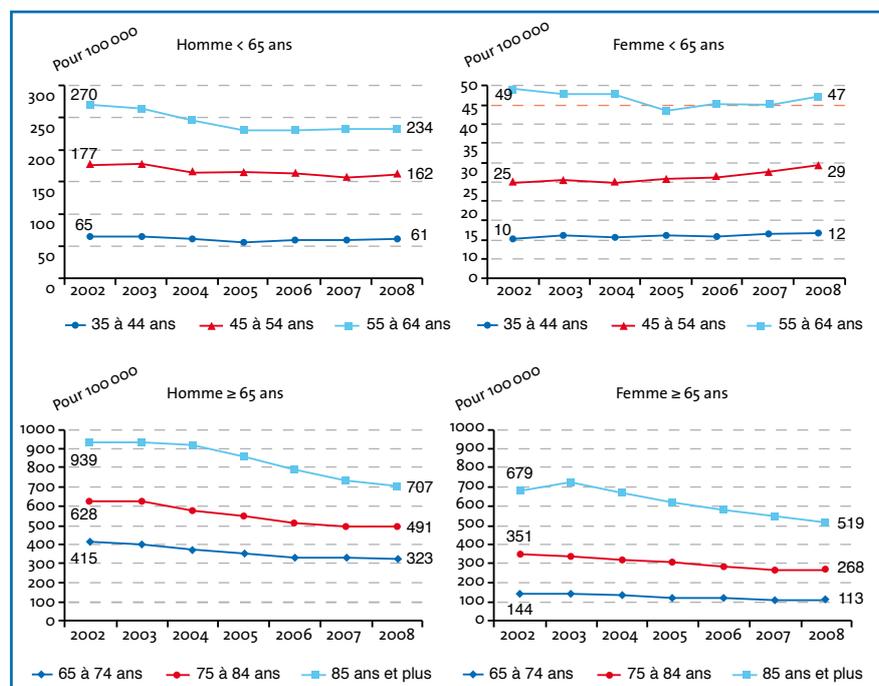


FIG. 1 : Evolution des hospitalisations pour infarctus en France entre 2002 et 2008. D'après [1].

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

## Epidémiologie

[4], de l'hypercholestérolémie [5] et du tabagisme [6]. Ces progrès dans la prévention primaire sont en accord avec la baisse du nombre d'hospitalisations pour infarctus du myocarde constatée dans ce travail, ainsi que la baisse de la mortalité constatée par ailleurs.

Concernant la prévalence du tabagisme, une baisse est notée à chaque tranche d'âge chez les hommes, alors qu'elle n'est observée qu'après 55 ans chez les femmes avec une stabilité chez les 35-54 ans. Ces éléments peuvent expliquer en partie une augmentation de la morbidité et de la mortalité coronaires observée chez les femmes les plus jeunes.

### Evolution des accidents vasculaires en France : une tendance controversée

Le BEH publie aussi en 2012 une analyse sur l'évolution des hospitalisations pour AVC avec la même méthodologie que celle utilisée pour les infarctus [7]. Il y a eu une légère diminution des taux de personnes hospitalisées pour AVC entre 2002 et 2008 (-2,6 %) (fig. 2).

Cette tendance globale recouvre toutefois des évolutions différenciées selon l'âge : après 65 ans, les taux ont diminué de 6,6 %, mais ils ont augmenté avant 65 ans de 10,8 %. Ces tendances pourraient être liées aux évolutions nosologiques et aux améliorations diagnostiques. Depuis 2002, il a été proposé d'intégrer les résultats de l'imagerie dans une nouvelle définition de l'AVC qui a été relayée par la Société française neuro-vasculaire et par la Haute Autorité de santé.

Dans la pratique clinique, l'AVC intègre de plus en plus des événements ischémiques avec régression des déficits avant 24 heures et image d'infarctus cérébral (IRM, scanner), qui

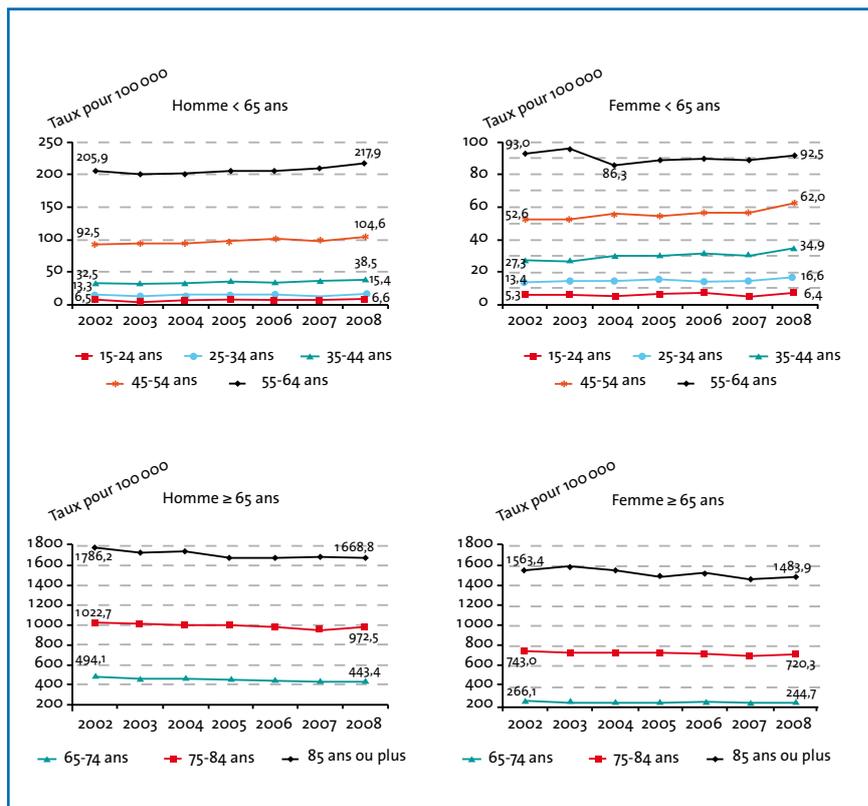


FIG. 2 : Evolution des hospitalisations pour AVC en France entre 2002 et 2008. D'après [7].

étaient auparavant répertoriés comme AIT. A définition constante, cela impliquerait une diminution des taux d'AVC d'amplitude plus importante que celle qui a été observée pour les plus de 65 ans. Mais cette hypothèse ne suffit pas à expliquer les évolutions avant 65 ans, puisque l'augmentation y est plus importante pour les AIT que pour les AVC (+15,2 % vs +10,8 %).

On peut aussi soulever l'hypothèse de l'attention croissante portée aux pathologies cérébrovasculaires, et notamment aux AVC mineurs et au risque d'AVC après AIT, qui sont dorénavant considérés comme des urgences thérapeutiques nécessitant une hospitalisation plus systématique qu'auparavant. De plus, l'amélioration de la sensibilité et de la disponibilité des méthodes d'imagerie non invasives peut aussi contribuer à une meilleure détection des

AVC mineurs et donc augmenter artificiellement les taux.

### Un nouveau paradoxe : "the obesity paradox"

Bien que l'obésité soit considérée comme un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, de nombreuses études de cohorte incluant des patients coronariens en insuffisance cardiaque avec une fibrillation auriculaire ont montré une relation inverse entre l'obésité évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) et le pronostic vital. Ce phénomène a été appelé en anglais *obesity paradox*. L'IMC est utilisé dans la plupart des études pour caractériser le surpoids ou l'obésité. Cette méthode a été critiquée, car cet indice ne reflète pas la part relative de la masse grasse et de la masse maigre. A ce jour, il y a peu de données publiées sur l'impact

de la masse grasse et de la masse maigre sur le pronostic de patients coronariens. Le sens commun veut que l'obésité soit toujours néfaste pour l'individu.

Lavie CJ *et al.* ont publié dans le *JACC* [8] des résultats surprenants. Les auteurs de l'article ont étudié de manière rétrospective les dossiers de 570 patients coronariens stables admis dans un centre de rééducation fonctionnelle. Ils ont mesuré l'IMC, la masse grasse en utilisant la technique du pli cutané, ainsi que la masse maigre. Ils ont séparé les individus en deux groupes de sujets selon l'importance de la masse maigre et deux groupes de sujet selon la masse grasse. Ils ont ensuite étudié la mortalité à 3 ans de ces différents groupes. Il existe bien dans cette étude une relation forte entre l'obésité et la prévalence des facteurs de risque. Mais, paradoxalement, c'est dans le groupe qui a, à la fois, une masse maigre et une masse grasse élevées que la mortalité est la plus basse. En analyse multivariée, la masse maigre et la masse grasse sont de manière indépendante inversement corrélées au risque avec un risque de décès de 2 à 3 fois plus élevé chez les sujets avec une masse maigre ou une masse grasse faible par rapport aux sujets avec des masses grasse et maigre élevées. Les auteurs ont tenu compte dans leur analyse du tabagisme et de l'insuffisance respiratoire plus fréquents chez les sujets maigres. Les auteurs ne sont pas très bavards pour expliquer ce "paradoxe".

Le rôle de l'obésité paraît aussi contradictoire en prévention primaire. Une voie de recherche a été explorée par ce même journal en 2012 (Gupta NK, *JACC*, 2012): contrairement aux sujets maigres ou avec un poids normal, il n'est pas retrouvé chez les sujets obèses de relation entre l'athérosclérose évaluée par la présence de plaques aortique ou de calcifications coronaires et l'augmentation de la CRP. Des études prospectives devraient être mises en place pour définir la masse grasse et la masse maigre optimale en prévention primaire ou secondaire.

### Le rôle protecteur du HDL-C sur le risque cardiovasculaire en question

Jusqu'à ce jour, il semblait bien établi que le risque cardiovasculaire était inversement corrélé au niveau de HDL-C. Ce dogme est de plus en plus remis en question, car toutes les tentatives de réduire ce risque en utilisant des médicaments agissant sur le niveau de HDL-C ont échoué. En outre, la prédiction du risque avec un dosage de HDL-C s'avère peu sensible si on tient compte dans l'analyse du niveau de LDL-C ou de celui de l'apo B. L'équipe de chercheurs du *Brigham and Women's Hospital* de l'université de Pittsburg a mis en évidence qu'il était préférable pour prédire le risque cardiovasculaire de mesurer les particules de HDL plutôt que le HDL total [9].

Les auteurs ont étudié l'épaisseur intima-média et le pourcentage d'événements coronaires survenus au cours de 6 ans de suivi chez 6814 hommes et femmes exempts de maladie coronaire à l'inclusion dans l'étude. L'épaisseur intima-média ainsi que le pourcentage d'événements coronaires incidents sont inversement corrélés au HDL total et aux particules de HDL. Après ajustement sur le LDL-C, la relation n'est plus significative avec le HDL-cholestérol total, elle reste significative avec les particules HDL. Si ces résultats sont confirmés, de nouveaux dosages du HDL-C seront nécessaires et une nouvelle voie thérapeutique pourrait surgir: stimuler les particules de HDL et non le HDL total.

### Pas de preuve de l'efficacité des phytostérols pour la prévention des maladies cardiovasculaires

Les phytostérols appartiennent à la famille chimique des stérols et englobent les stanols. Contrairement au cholestérol présent dans les viandes et les

sous-produits animaux (œufs, lait), ils sont d'origine végétale. En raison de leur structure chimique proche de celle du cholestérol, les phytostérols entravent partiellement son absorption en occupant ses sites d'absorption dans l'intestin. Les phytostérols utilisés pour la réduction du taux de cholestérol sont généralement tirés d'huiles végétales (soja, maïs, tournesol). Ils peuvent être estérifiés, c'est-à-dire combinés à un gras: ce procédé permet de bien les intégrer à des aliments gras, comme des margarines ou des sauces à salade, par exemple. On trouve aussi sur le marché d'autres produits enrichis en phytostérols: yogourt, jus d'orange, barres-collations, barres chocolatées.

Les phytostérols sont également proposés sous forme de suppléments (capsules). Des aliments contenant des stérols végétaux ont été testés par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) dès 2000, puis à nouveau en 2008-2009. L'Autorité européenne considérait alors que yaourts, lait, fromages, margarines, mayonnaises, sauces pour salade contenant des phytostérols sont efficaces dans la réduction du cholestérol LDL. Ils ont alors recommandé des consommations à hauteur de 1,5 à 3 grammes par jour pour en apprécier les bénéfices (baisse de cholestérol-LDL de 10 à 15 % sans réduction du cholestérol-HDL). Ces affirmations de l'Autorité européenne sont mises en doute à la suite de la publication d'une méta-analyse en 2012 dans l'*European Heart Journal* [10].

L'analyse porte sur l'impact du sitostérol et du campestérol sur les taux de LDL-cholestérol et sur le risque de maladies cardiovasculaires. Les phytostérols étudiés représentent 90 % des phytostérols consommés. La méta-analyse a pris en compte 17 études dont trois de cohorte, cinq transversales et neuf études cas-témoins. Ces études montrent des résultats contradictoires, avec pour certaines un impact positif pour d'autres négatif ou neutre sur le risque cardiovas-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

### Epidémiologie

culaire. L'analyse globale des données de l'ensemble des études indique un effet neutre pour le campesterol (RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,94-1,09) ainsi que pour le sitostérol (RR 1,06 ; IC 95 % : 0,84-1,34). Ces résultats sont à prendre avec précaution, car ils sont issus d'études observationnelles et non d'essais d'intervention ou d'essais thérapeutiques. Il existe en plus un biais important : une alimentation de type méditerranéenne à base de fruits, légumes et noix apporte à l'organisme des phytostérols, il est difficile de séparer ce qui relève de l'impact positif du régime méditerranéen ou de la consommation de phytostérols. Ces résultats doivent inciter à la vigilance et à la prudence dans l'utilisation de suppléments alimentaires à base de phytostérols.

#### L'intérêt des oméga-3 dans la prévention cardiovasculaire n'est pas confirmé

Un régime enrichi en acides gras poly-insaturés de la série oméga-3 réduit significativement la mortalité cardiovasculaire dans la *Lyon Diet Heart Study* (*Circulation*, 1999). L'étude DART (*Lancet*, 1989) a montré une diminution de la mortalité globale chez des hommes qui consommaient du poisson gras deux fois par semaine, sans toutefois constater une baisse dans l'incidence de l'infarctus du myocarde. Les résultats de l'étude GISSI *Prevenzione* (*Lancet*, 1999) menée en prévention secondaire et consistant en une supplémentation en acides gras poly-insaturés oméga-3 montre un effet clinique favorable tant sur la réduction du taux de mortalité totale que sur celui de la mortalité par infarctus du myocarde. Dans la méta-analyse de Bucher [11] publiée en 2002 regroupant 15 808 patients coronariens, avec un suivi moyen de 6 ans, les acides gras oméga-3 ont significativement réduit le risque d'infarctus du myocarde fatal ( $p < 0,001$ ), la mort subite ( $p < 0,001$ ) et la mortalité totale ( $p < 0,001$ ), sans modifier le risque d'infarctus non fatal. Mais, en 2012, le *JAMA* publie une méta-

analyse [12] qui apporte un éclairage nouveau sur le rôle des oméga-3.

Les auteurs ont consulté 250 études publiées et, après examen, ils ont retenu 20 études à partir de critères de qualité stricts. Ces études regroupent près de 70 000 sujets, elles se sont déroulées entre 1989 et 2010. Il s'agit de deux études nutritionnelles avec conseils de consommation d'oméga-3 et 18 études d'intervention utilisant un complément à base d'oméga-3. La plupart des études ont été effectuées en prévention secondaire. Les deux études nutritionnelles effectuées par les mêmes auteurs [13, 14] montrent des résultats opposés sur la mortalité totale et la mortalité cardiaque. L'effet était favorable en 1989 dans la première étude (DART 1) et défavorable ou neutre ensuite (DART 2). Les auteurs n'expliquent que partiellement ces discordances. Les études avec supplémentation en oméga-3 ont concerné près de 64 000 patients pour l'analyse de la mortalité totale.

Cette supplémentation n'a pas montré d'effets significatifs (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,91-1,02). Il en est de même pour la mortalité cardiaque étudiée chez 56 000 patients, pour la mort subite (41 000 patients) et pour risque d'AVC (52 000 patients). La prévention d'événements cardiovasculaires avec des oméga-3 a été confortée par de nombreuses études il y a une dizaine d'années puis progressivement l'impact positif des oméga-3 s'est amenuisé au cours des différentes enquêtes pour devenir à partir de 2007 sans impact significatif. A noter que la majorité des études ont été conduites alors que les patients étaient sous statines.

#### L'effet délétère sur la santé des polluants atmosphériques confirmé

La pollution de l'air est due à un groupe hétérogène de gaz et de particules. Les principaux gaz en cause sont l'ozone, l'oxyde de carbone, l'azote, le dioxyde de

soufre. Les particules étudiées sont celles d'un diamètre inférieur à 10  $\mu\text{m}$  et celles inférieures à 2,5  $\mu\text{m}$ . L'effet potentiellement délétère de polluants atmosphériques sur la santé a été suspecté depuis plus de 50 ans. Depuis 1990, de nombreuses études ont montré l'association entre le niveau de la pollution de l'air, les admissions hospitalières, la mortalité totale. Cependant, l'association entre la pollution de l'air et le risque d'infarctus du myocarde sur le court terme est controversée. Certaines études ont montré des associations, d'autres non, pendant que d'autres études ont montré des effets uniquement pour certains polluants. Une méta-analyse a été publiée en 2012 dans le *JAMA* [15].

Les auteurs ont souhaité vérifier si une augmentation des polluants atmosphériques est associée à une augmentation du risque d'infarctus. Dans cette analyse, le nombre de sujets impliqués par étude varie de 400 à 350 000. Les 117 études concernées ont été pour la plupart effectuées en population générale. Les analyses portent sur la fréquence des admissions hospitalières pour infarctus ou sur le nombre d'infarctus pris en compte dans des registres. L'association entre les polluants atmosphériques analysés et le risque d'infarctus est statistiquement significative, à l'exception notable de l'ozone. Les risques relatifs sont faibles : le risque relatif de l'oxyde de carbone est de 1,05 (IC 95 % : 1,026-1,07 ;  $p < 0,001$ ), celui de l'azote : 1,011 (IC 95 % : -1,016 ;  $p < 0,0001$ ), celui du dioxyde de soufre : 1,01 (IC 95 % : 1,003-1,017 ;  $p < 0,007$ ), celui des particules inférieures à 10  $\mu\text{m}$  : 1,006 (IC 95 % : 1,002-1,007), particules inférieures à 2,5  $\mu\text{m}$  1,025 (IC 95 % : 1,015-1,035). Le risque relatif est faible si on le compare aux risques relatifs des facteurs de risque classiques (RR entre 2 et 3). Mais un risque relatif faible peut avoir un impact important (risque attribuable) si la population soumise au risque est importante. C'est la totalité de la population des grandes villes qui est soumise au risque de pollution atmosphérique incluant les nourrissons, les personnes âgées, les

handicapés. Une amélioration de la qualité de l'air pourrait donc avoir un impact important sur la santé publique des habitants des grandes agglomérations.

### Cause de la mort subite chez les malades psychiatriques : la maladie elle-même ou son traitement ?

Les patients atteints de maladies psychiatriques ont un risque élevé de mort subite. Certaines études ont relié cet excès de risque à la prévalence augmentée des facteurs de risque cardiovasculaires classiques tels que le tabagisme, le diabète et l'hypercholestérolémie. Cependant, de nombreuses observations suggèrent que l'utilisation d'antipsychotiques et d'antidépresseurs pourrait être la cause de ces décès. Le travail d'une équipe de chercheurs de l'université d'Oulu [16] apporte un éclairage intéressant à ce débat. Il s'agit d'une étude cas-témoins ayant comparé 1814 cas de morts subites d'origine coronaire validée après autopsie à 1171 cas de survivants à un infarctus du myocarde. Les informations proviennent des dossiers des patients et de l'interrogatoire des parents des victimes de mort subite. Les patients avec mort subite étaient plus fréquemment sous médicaments psychiatriques que les survivants (9,7 % vs 2,4 %).

La prévalence des maladies psychiatriques est de 3 % en population générale en Finlande. L'association la plus néfaste est la combinaison phénothiazine et antidépresseur, en particulier les antidépresseurs tricycliques (**fig. 3**). En outre, les auteurs ont mis en évidence un pic de survenue des morts subites durant la nuit : ce pic pourrait être expliqué par les fortes doses de médicaments prises le soir avant le coucher. En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes de patients pour la prise de benzodiazépines. Une attention particulière doit être portée par le médecin lors de la prescription de médicaments

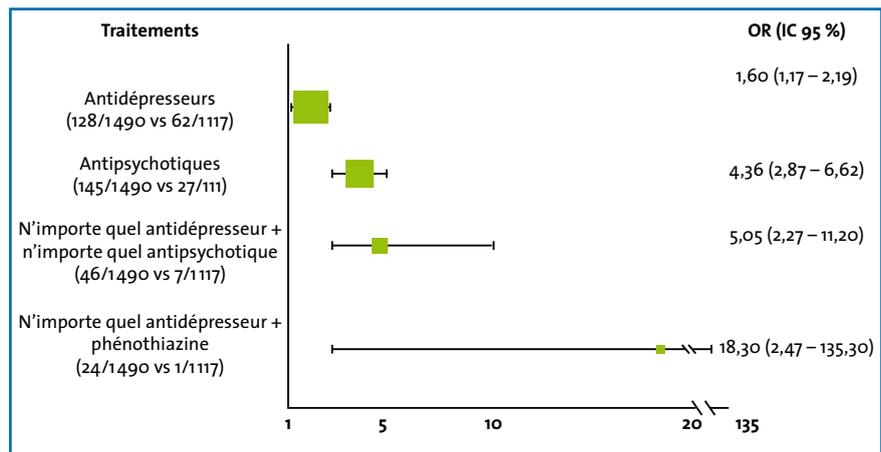


FIG. 3 : Médicaments psychiatriques et risque de mort subite [16].

psychiatriques, en particulier chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaires. Une collaboration cardiologue/psychiatre serait souhaitable.

### Bibliographie

- DE PERETTI C, CHIN F, TUPPIN P *et al.* Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *BEH*, 2012 ; 41 : 459-465.
- WAGNER A, RUIDAVETS JB, MONTAYE M *et al.* Evolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007. *BEH*, 2011 ; 22 : 415-419.
- AOUBA A, EB M, REY G *et al.* Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH*, 2011 ; 22 : 249-255.
- WAGNER A, ARVEILER D, RUIDAVETS JB *et al.* Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. *Bull Epidémiol Hebd*, 2008 ; 49-50 : 483-486.
- FERRIERES J, BONGARD V, DALLONGEVILLE J *et al.* Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009 ; 102 : 293-301.
- TILLOY E, COTTEL D, RUIDAVETS JB *et al.* Characteristics of current smokers, former smokers, and second-hand exposure and evolution between 1985 and 2007. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010 ; 176 : 730-736.
- DE PERETTI C, CHIN F, TUPPIN P *et al.* Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. *BEH*, 2012 ; 41 : 125-306.
- LAVIE CJ, DE SCHUTTER A, PATEL DA *et al.* Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 15 : 13.
- MACKAY RH, GREENLAND P, GOFF DC *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 6 : 508-516.
- GENSER B, SILBERNAGEL G, DE BACKER G *et al.* Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012 ; 4 : 444-451.
- BUCHER HC, HENGSTLER P, SCHINDLER C *et al.* N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2002 ; 112 : 298-304.
- RIZOS EC, NTZANI EE, BIKA E *et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 ; 10 : 1024-1033.
- BURR ML, FEHILY AM, GILBERT JF *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989 ; 2 : 757-761.
- NESS AR, HUGHES J, ELWOOD PC *et al.* The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr*, 2002 ; 6 : 512-518.
- MUSTAFIC H, JABRE P, CAUSSIN C *et al.* Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 ; 7 : 713-721.
- HONKOLA J, HOOKANA E *et al.* Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*, 2012 ; 6 : 745-751.

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