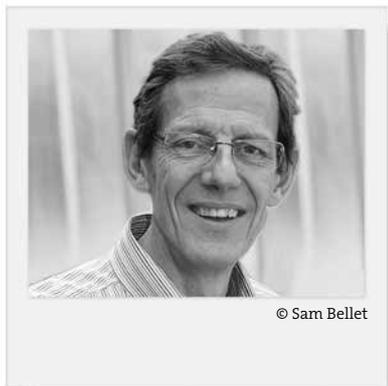


La nutrition cardio-protectrice : des hypothèses aux preuves cliniques

RÉSUMÉ : La nutrition préventive en cardiologie a de beaux jours devant elle, tant les données sont abondantes pour justifier son importance en prévention secondaire. Les praticiens doivent s'approprier ces données simples afin de répondre aux attentes des patients.

Nous passerons ici en revue les effets d'un certain nombre de nutriments, d'aliments puis de modes alimentaires. Le régime méditerranéen est celui qui a accumulé le plus de preuves.

L'enjeu est de faire évoluer les habitudes des patients, mais cela dépend en partie de la conviction et de la motivation des médecins.



© Sam Bellet

→ **J.-M. LECERF**

Service de Nutrition,
Institut Pasteur de LILLE,
Service de Médecine Interne,
CHRU de LILLE.

L'efficacité – voire la toute-puissance – des thérapeutiques médicamenteuses, instrumentales et chirurgicales en cardiologie ont fait passer au second plan l'importance des thérapeutiques non médicamenteuses, nutrition en tête. Et pourtant, les données s'accumulent, les patients sont demandeurs et les médecins sont sollicités : il est nécessaire qu'ils soient convaincus pour être motivés. Mais il faut dire que la vision offerte aux médecins pour la prévention cardiovasculaire est restée trop limitée aux facteurs de risque : par exemple, dans leur décompte pour la prise en charge des dyslipidémies, on énumère le diabète, l'hypertension artérielle, mais jamais les facteurs liés au mode de vie – alimentation et sédentarité – ni même l'obésité, tous considérés au second plan. Il faut donc changer de logiciel et les considérer comme des déterminants primordiaux. Il faut aussi rappeler qu'ils agissent indépendamment de leurs effets sur les facteurs de risque "classiques" : sur la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif, l'agrégation plaquettaire, la stabilité de la plaque, l'inflammation de bas grade, l'index oméga-3 érythrocytaire...

Longtemps les conseils prodigués se résumaient à des conseils aujourd'hui obsolètes, tels que la limitation des graisses cuites et des féculents ! Aujourd'hui, les connaissances ont évolué, les recommandations aussi. On passera donc brièvement en revue ce qui est connu, en termes de nutriments puis d'aliments, et enfin de modes alimentaires.

Des nutriments

1. Les acides gras saturés

La première révolution concerne les acides gras saturés. Diabolisés sur la base de leur effet hypercholestérolémiant comparativement aux acides gras insaturés et sur la base de l'étude des 7 pays d'Ancestral Keys, ils sont aujourd'hui en cours de réhabilitation. Leur effet hypercholestérolémiant est réel, mais il porte à la fois sur le cholestérol LDL et le cholestérol HDL. En outre, il ne peut résumer leur intérêt ou, *a contrario*, leur absence d'intérêt. Il est aussi variable selon les acides gras, les plus hypercholestérolémiants (acide myristique) étant les moins abondants... Quant à

l'étude d'AnceL Keys, elle a été largement revisitée en raison de ses insuffisances méthodologiques (introduction des aliments sucrés dans les aliments gras, nombre de sujets restreint, tables de composition ne distinguant pas les acides gras polyinsaturés entre eux...).

En 2010, une méta-analyse des études prospectives remettait brutalement en question ce dogme, en montrant qu'il n'y avait pas de relation entre l'apport en acides gras saturés et les maladies cardiovasculaires et coronariennes [1]. En 2015, une autre méta-analyse confirmait cette donnée [2]. Quant aux études d'intervention avec réduction des apports en acides gras saturés, leur analyse critique ne permet pas de les considérer comme efficaces. Plus encore, leur substitution par des glucides chez des coronariens entraîne une progression de l'athérosclérose.

Tout ne doit cependant pas être remis en cause, car l'excès d'acides gras saturés reste déconseillé, mais il faut essayer de comprendre les raisons de ces nouvelles données. On n'avait sans doute pas assez considéré la source des acides gras. Ainsi, plusieurs études, dont l'étude MESA, ont montré que les acides gras saturés provenant des produits carnés avaient un effet délétère, ce qui n'est pas le cas de ceux issus des produits laitiers qui ont un effet favorable [3]. Cela traduit le fait que ce ne sont probablement pas les acides gras saturés qui sont en cause mais d'autres constituants : par exemple, dans la viande, la carnitine qui conduit, sous l'effet du microbiote intestinal, à la production de TMAO athérogène, alors que des acides gras "mineurs" dans la phase grasse laitière pourraient être bénéfiques. Quant à l'effet paradoxalement défavorable de la baisse des apports en acides gras saturés et de la hausse des apports en glucides sur le risque cardiovasculaire, il s'explique par la lipogénèse *de novo* au niveau hépatique, à partir du glucose, et conduisant à

l'acide palmitique qui s'incorpore dans les triglycérides des VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) devenant hautement athérogènes en conduisant aux LDL petites et denses [4].

2. Y a-t-il des acides gras protecteurs ?

Si la réduction des acides gras saturés seule n'est pas pertinente, leur remplacement partiel par les acides gras polyinsaturés est bénéfique [5], à condition que le rapport P/S (polyinsaturés/saturés) ne soit pas trop élevé. Mais la controverse sur le niveau souhaitable d'acides gras polyinsaturés oméga-6 est vive et il reste difficile de trancher. Un rapport P/S aux alentours de 0,4 à 0,5 et un rapport oméga-6/oméga-3 de 4/1 semble optimal. Le consensus est beaucoup plus net pour les oméga-3. Les études épidémiologiques, écologiques, cas-témoins, prospectives, basées sur les apports en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne ou sur leurs teneurs plasmatiques, sont massivement en faveur d'une réduction du risque cardiovasculaire, notamment coronarien, et du risque de mort subite.

Pour les oméga-3 à longue chaîne, les études d'intervention montrent une réduction importante du risque coronarien, tant en termes de morbidité, de mortalité et de mort subite [6], notamment en prévention secondaire (cela ne peut pas être prouvé en prévention primaire compte tenu des effectifs nécessaires pour les études d'intervention dans ce cas). Toutefois, cet effet est très net pour les études publiées avant 2005, ayant donc débuté avant les années 1995, soit avant l'explosion des statines et de la prise en charge plurimédicamenteuse des coronariens [7].

Des études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en EPA-DHA à la dose de 1 g/jour exerçait un effet de stabilisation de la plaque en réduisant la composante inflammatoire de la plaque d'athérome et donc le risque de rupture

de plaque [8, 9]. Son effet antiarythmique est très probable, rendant compte d'une réduction du risque de mort subite.

3. Les molécules à effet antioxydant

Elles sont extrêmement nombreuses, allant des vitamines à effet antioxydant (vitamines C, E...), en passant par certains oligoéléments (zinc, sélénium), les caroténoïdes (β -carotène, lycopène, lutéine...) et surtout les polyphénols. Les études épidémiologiques d'observation sont concordantes et montrent une relation inverse entre les apports nutritionnels – ou les marqueurs biologiques de ces nutriments – et le risque cardiovasculaire. Les études d'intervention montrent des effets sur un certain nombre de marqueurs, mais dans la plupart des cas, elles ne permettent pas d'observer une réduction du risque cardiovasculaire. Cela peut signifier que ces nutriments et constituants ne suffisent pas à eux seuls à entraîner un bénéfice en raison de l'importance de l'effet matrice (cet effet intègre l'aliment dans sa globalité), et/ou que ce constituant n'est qu'un marqueur d'un aliment et d'un mode alimentaire.

Il semble que l'apport en polyphénols provenant d'aliments tels que le cacao, les huiles d'olive ou d'argan vierges, le thé, le vin (rouge), les épices, le soja, les fruits et légumes... soit le plus bénéfique, avec des effets marqués sur la dysfonction endothéliale et le stress oxydatif.

4. Fibres et glucides

S'il est globalement établi que les fibres solubles – notamment riches en β -glucane telles que les fibres du son d'avoine et d'orge – diminuent le cholestérol HDL par leur viscosité, en altérant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, cet effet reste modeste et nécessite des apports d'au moins 5 g/jour. Les polysaccharides fermentescibles exercent une action bénéfique sur le microbiote

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

et peuvent réduire l'inflammation de bas grade post-prandiale.

Quant aux glucides, autant chez le sujet mince et sportif ils ne posent aucun problème, autant en cas de surcharge abdominale et de sédentarité, ils doivent être limités afin de ne pas induire de lipogénèse hépatique (cf. ci-dessus).

Le choix d'aliments glucidiques à index glycémique bas (légumes secs, fruits, féculents cuits et refroidis, ajout de vinaigre) est associé à une diminution du risque de diabète et à une diminution du stress oxydatif.

5. Rapport Na⁺/K⁺

Chacun connaît le rôle hypertenseur du chlorure de sodium. Il faut cependant souligner l'intérêt d'abaisser le rapport Na⁺/K⁺ en augmentant l'apport en potassium, dont la source la plus intéressante est représentée par les fruits et légumes. Le régime DASH [10] a fait ses preuves dans l'hypertension artérielle : il comporte plusieurs portions de fruits et légumes et de laitages, et une réduction des apports en sel.

6. Cholestérol et phytostérols

Les études d'observation anciennes avaient montré une faible relation positive entre un apport très élevé en acides gras saturés et en cholestérol et un risque cardiovasculaire : cela passait par un apport carné et calorique très élevé.

Le lien entre apport en cholestérol alimentaire et risque cardiovasculaire n'est pas confirmé dans les études épidémiologiques prospectives, excepté chez les diabétiques, même si le cholestérol alimentaire a un effet modéré et variable sur le cholestérol plasmatique. Les phytostérols abaissent, pour des apports de 2-3 g, le cholestérol LDL de 10 % environ dans les essais cliniques randomisés. Mais, d'une part, il existe de mauvais répondeurs, probablement les hyper-synthétiseurs et,

d'autre part, les études épidémiologiques sont en faveur, pour certaines, d'une association positive entre phytostérols plasmatiques et risque cardiovasculaire, pour d'autres d'une association négative [11]. Enfin, les études d'intervention n'ont pas montré de bénéfice sur les marqueurs intermédiaires tandis qu'il n'existe pas d'étude d'intervention disponible sur le risque cardiovasculaire lui-même.

Des aliments

1. Les produits laitiers

Longtemps, les produits laitiers ont été considérés comme négatifs en raison du pourcentage d'acides gras saturés dans leur phase grasse. Toutefois, la grande majorité des études épidémiologiques montrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers, notamment entiers, ou la teneur en acides gras spécifique de la graisse laitière dans les tissus, et le risque de survenue de diabète de type 2 et de syndrome métabolique [12].

Concernant le risque cardiovasculaire, la plupart des études d'observation et les méta-analyses montrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et les événements cardiovasculaires, coronariens et vasculaires cérébraux. Les nutriments et les mécanismes impliqués semblent multiples. Les cibles sont la pression artérielle, le syndrome métabolique et le gain de poids.

2. Le poisson

Un très grand nombre d'études épidémiologiques, écologiques, cas-témoins, prospectives ont mis en évidence une diminution du risque cardiovasculaire et de l'incidence des cardiopathies ischémiques associée à l'augmentation de la consommation de poisson. Une étude d'intervention (DART) ancienne [13] a permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire en

prévention secondaire. Certes, c'est un marqueur d'un mode de vie et d'un style alimentaire, mais c'est aussi une source d'acides gras oméga-3 à longue chaîne, de sélénium et de peptides fonctionnels.

3. Les fruits et légumes

Ils sont sources de nombreux nutriments bénéfiques – fibres, vitamines C, B9 et E, β-carotène et d'autres caroténoïdes, polyphénols – qui en font des aliments particulièrement intéressants. L'étude INTERHEART [14] a mis en évidence une diminution de 22 % du risque cardiovasculaire avec une consommation élevée de fruits et légumes, confortant les études épidémiologiques d'observation sur leur bénéfice.

Il est difficile d'identifier des légumes et des fruits candidats particulièrement intéressants. Peut-être peut-on citer les agrumes, kiwis, fraises et choux pour leur teneur en vitamine C ; les pommes et poires pour leur teneur en polyphénols et en pectine ; les tomates pour leur teneur en lycopène ; la laitue et les épinards pour leur richesse en lutéine ; les asperges, artichauts et topinambours pour leur effet prébiotique ; l'ail et l'oignon pour leurs composés soufrés à effet antiagrégant plaquettaire ; le pourpier, la mâche et les épinards pour leur apport en acide alpha-linolénique.

4. Les légumes secs et le soja

Peu d'études convaincantes permettent d'identifier les légumes secs comme des aliments directement impliqués dans la prévention cardiovasculaire malgré leur richesse élevée en fibres, sans doute responsable d'un effet hypocholestérolémiant à haute dose, et malgré un index glycémique particulièrement bas. Mais ils contribuent fortement à l'équilibre alimentaire. Le soja appartient à la famille des légumineuses. Ses protéines ont un effet hypocholestérolémiant marqué ; sa richesse en isoflavones lui confère un effet bénéfique sur la dys-

POINTS FORTS

- ⇒ Acides gras polyinsaturés, oméga-3 à longue chaîne, molécules à effet antioxydant et fibres alimentaires sont les nutriments les plus importants à valoriser.
- ⇒ Poissons, fruits et légumes, légumes secs, soja, oléagineux, produits laitiers et aliments céréaliers complets ont des effets favorables sur la santé cardiovasculaire.
- ⇒ Le régime méditerranéen a fait ses preuves dans les études épidémiologiques d'observation et les études d'intervention.
- ⇒ Il convient de limiter l'apport glucidique en cas de surcharge pondérale abdominale et de sédentarité et/ou de syndrome métabolique.
- ⇒ La nutrition a des effets positifs puissants au-delà de ses effets sur les facteurs de risque classiques.

fonction endothéliale et le stress oxydatif, comme la plupart des flavonoïdes et autres polyphénols.

5. Les amandes, noix et autres oléagineux

De nombreux travaux sont en faveur d'un effet favorable des amandes et des noix sur la santé cardiovasculaire du fait de leur teneur élevée en fibres, protéines végétales, acides gras polyinsaturés, vitamine E et sélénium, phytostérols, polyphénols... Les noix sont une source élevée d'acide alpha-linolénique. Un certain nombre d'études ont montré une réduction du poids et des facteurs de risque cardiovasculaires associée à leur consommation. Les oléagineux sont une composante des régimes alimentaires végétariens.

6. Les aliments céréaliers complets

Céréales complètes, pain complet, flocons d'avoine et muesli ont une teneur élevée en fibres. Pour autant, cela ne leur confère pas toujours un index glycémique bas. Les fibres d'avoine et d'orge sont riches en β -glucanes aux effets hypocholestérolémiants marqués.

7. Le vin

Sa consommation modérée est associée à une diminution du risque de cardiopathies ischémiques. Cela est confirmé sur le plan épidémiologique. Le bénéfice est classiquement attribué à l'augmentation des HDL par l'alcool. Si cet effet sur les HDL est réel, il n'est pas définitivement établi qu'il soit bénéfique. L'autre mécanisme invoqué est lié à la présence de polyphénols, dont on connaît les effets favorables sur le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale. Toutefois, si la consommation de vin peut être maintenue à faible dose en prévention, on ne peut la conseiller à un sujet n'en consommant pas initialement.

Mode alimentaire

Un mode alimentaire correspond à un style alimentaire global et habituellement adopté par un individu ou un groupe social.

1. Le mode alimentaire occidental

Dans sa forme caricaturale, c'est le prototype du régime athérogène : c'est

réellement l'ensemble des aliments qui le constituent qui est péjoratif, compte tenu de leur association, de leur répétition (la monotonie est un aspect majeur) et de leur quantité. Il comprend trop de produits carnés (viande rouge en particulier), d'aliments raffinés, de pain blanc, d'aliments sucrés, salés, appauvris et gras à la fois, de fritures, de friandises, de boissons sucrées, et affiche un déficit marqué en aliments à effet protecteur : poissons gras, fruits et légumes, oléagineux, épices, légumes secs, laitages...

2. Le mode alimentaire méditerranéen

C'est au contraire le prototype du mode alimentaire cardio-protecteur, s'il n'est pas dénaturé. Il est caractérisé par une alimentation relativement frugale, presque rustique mais variée, avec une dominante de produits céréaliers et de légumes secs, de fruits et de légumes. Il comprend beaucoup d'épices, des oléagineux (amandes, olives, noix), de l'huile d'olive, un peu de produits laitiers et d'œufs, selon les régions du poisson et selon les traditions des sucreries. Il y a peu de produits transformés, peu de produits carnés.

Selon les pays, il existe des spécificités telles que l'huile d'argan dans certaines régions du Maroc, ou le pourpier et les escargots riches en acide alpha-linolénique en Crète. Traditionnellement, ce mode alimentaire ne comprenait pas de boissons sucrées ; les pâtisseries et les fritures ne sont pas absentes, mais cela est variable. Dans les cultures méditerranéennes européennes, le vin est présent. L'activité physique est une composante du mode de vie méditerranéen.

Aujourd'hui cependant, les pays du sud de la Méditerranée sont touchés par la transition alimentaire, c'est-à-dire la collusion avec le régime occidental et l'abandon des habitudes traditionnelles. Les données scientifiques sur l'effet cardio-protecteur du régime

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

méditerranéen sont considérables [15]. Des scores d'adhésion au régime méditerranéen ont été établis. De très nombreuses études épidémiologiques ont montré que des scores élevés étaient associés, tant dans des pays occidentaux que dans des pays méditerranéens, à une forte diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

L'étude de Lyon était une étude d'intervention en prévention secondaire avec un régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique [16]. Plus récemment, l'étude PREDIMED, une étude d'intervention importante en prévention primaire menée en Espagne, a permis d'obtenir une réduction significative des événements cardiovasculaires avec un régime méditerranéen comprenant une supplémentation importante en huile d'olive ou en oléagineux [17].

Les mécanismes par lesquels le régime méditerranéen se montre efficace sont multiples : modification du microbiote, amélioration du métabolisme glucidique et des paramètres lipidiques, baisse de la pression artérielle, amélioration de la dysfonction endothéliale, réduction du stress oxydatif et de l'insulinorésistance...

Conclusion

Il existe donc réellement une nutrition cardio-protectrice. Celle-ci nécessite l'adoption d'un mode alimentaire incluant la réhabilitation d'aliments simples, peu ou pas raffinés, sans exclusion ni excès, varié, basé sur une dominante d'aliments végétaux, sans pour autant être végétarien : cette alimentation doit être d'inspiration méditerranéenne, sans négliger l'importance des acides

gras oméga-3 à longue chaîne apportés par le poisson gras. Nos patients peuvent adopter, par étape et selon leurs possibilités, tout ou partie de ces changements.

Bibliographie

1. SIRI-TARINO PW, SUN Q, HU FB *et al.* Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2010;91:535-546.
2. DE SOUZA RJ, MENTE A, MAROLEANU A *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2015;351:h3978.
3. DE OLIVEIRA OTTO MC, MOZAFFARIAN D, KROMHOUT D *et al.* Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*, 2012;96:397-404.
4. SIRI-TARINO PW, CHIU S, BERGERON N *et al.* Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr*, 2015;35:517-543.
5. MOZAFFARIAN D, MICHA R, WALLACE S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*, 2010;7:e1000252.
6. MARCHIOLI R, BARZI F, BOMBA E *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 2002;105:1897-1903.
7. 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;308:1024-1033.
8. THIES F, GARRY JM, YAQOOB P *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;361:477-485.
9. CAWOOD AL, DING R, NAPPER FL *et al.* Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis*, 2010;212:252-259.
10. SACKS FM, SVETKEY LP, VOLLMER WM *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 2001;344:3-10.
11. LECERF JM, BARD JM, GIRARDET JP *et al.* Phytostérols, phytostanol, et risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies métaboliques*, 2014;8:483-488.
12. LECERF JM. Acides gras tissulaires d'origine laitière et santé cardio-métabolique. *Cholé-Doc*, 2015;145:1-4.
13. BURR ML, FEHILY AM, GILBERT JF *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989;2:757-761.
14. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
15. SHEN J, WILMOT KA, GHASEMZADEH N *et al.* Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr*, 2015;35:425-449.
16. DE LORGERIL M, RENAUD S, MAMELLE N *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994;343:1454-1459.
17. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADÓ J *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013;368:1279-1290.

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