

- prouvé aussi pour l'hyperlipidémie, seul facteur considéré comme véritablement causal

Rien n'est simple : même en l'absence de facteur de risque dépistable, certains sujets développent une athérosclérose

On répartit actuellement ces facteurs de risque entre deux origines:

- **génétiques** : l'héritage génétique intervient dans différents domaines:
 - le métabolisme lipidique, pour le HDL chol, la Lp(a), le gène de l'apolipoprotéine E, etc..
 - " " glucidique,
 - l'HTA,
 - l'hyperhomocystéinémie, facteur très puissant
 - le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont un allèle est favorisant
 - la surcharge pondérale,
 - la thrombose (gène du facteur V), etc...
 - Ce domaine de recherche est en pleine expansion, en vue d'une thérapie génique
- **comportementales** : résultant de conduites évitables:
 - défait d'exercice physique, tabagisme, alimentation, stress, etc..

Certains ne sont **pas modifiables** : âge, sexe, hérédité, antécédents personnels

Certains sont **modifiables**:

- génétiques: LDL cholestérol, HDL cholestérol, HTA, insulino-résistance, surcharge pondérale, homocystéine, facteurs thrombogènes
 - comportementaux : tabac, apport lipidique, alcool, sédentarité
 - autres : ménopause
- On peut ainsi essayer de mieux cibler le traitement.

La motivation du patient et de son médecin pour modifier les facteurs modifiables est plus grande:

- en **prévention secondaire**, c'est à dire après la survenue d'un accident cardiovasculaire
- qu'en **prévention primaire**, avant toute manifestation clinique.

Pour un sujet donné, on doit évaluer son **risque cardiovasculaire absolu**:

c'est à dire le risque coronarien, cérébrovasculaire et artériel périphérique de ce patient, pour les 10 ans à venir, en fonction de son sexe, son âge, et de ses caractéristiques cliniques (poids, P.Artérielle) et métaboliques (glycémie, cholestérol), calculé à partir de tables établies à l'aide des grandes études épidémiologiques.

La notion de risque cardiovasculaire absolu permet au payeur (la collectivité, la Sécurité Sociale) de décider si

ce risque justifie un traitement médicamenteux (donc coûteux) ou seulement des conseils hygiéno-diététiques (pas coûteux ... mais pas toujours mis en pratique).

Il est évident qu'en terme de coût pour la collectivité, la prévention primaire par des précautions hygiéno-diététiques est plus économique que le traitement des manifestations de l'artériosclérose, et une pression croissante est mise sur l'information des sujets, car l'efficacité de cette approche est maintenant démontrée.

La Fédération de Cardiologie en France, la Société Européenne de Cardiologie en Europe, diffusent l'information dans le grand public.

Les facteurs les plus classiques : âge, sexe, cholestérol, diabète, HTA, tabac, profil psychologique, sédentarité, histoire familiale.

D'autres facteurs se sont dégagés progressivement : surcharge pondérale, alimentation, hyperuricémie, stress, profil psychologique, facteurs rhéologiques et de l'hémostase, facteurs inflammatoires, poids de naissance, fréquence cardiaque, pollution atmosphérique

AGE

C'est le facteur n° 1, mais irréversible on n'arrête pas le sablier.

Les manifestations cliniques débutent en général au cours de la 4e ou 5e décennie pour l'homme, et de la 6e ou 7e pour la femme (étude INTERHEART : 56 ans pour l'homme, 65 ans pour la femme)

SEXE ET MENOPAUSE

Le sexe est aussi un FDR. L'athérosclérose touche essentiellement l'homme.

La femme est protégée jusqu'à la ménopause si pas d'autres facteurs.
Age moyen : h : 7,2 fois + de décès par cardiopathie ischémique; 3e âge : 3 fois +.
La castration chirurgicale est un FDR.

L'intérêt d'une hormonothérapie substitutive (oestrogène naturel + progestatif) après la ménopause, dans la prévention des manifestations cardiovasculaires n'est pas démontré en regard du risque de cancer du sein et elle reste actuellement déconseillée.

HYPERCHOLESTEROLEMIE - DYSLIPOPROTEINEMIE

C'est plus qu'un facteur de risque, une véritable cause.

Dans un premier temps , c'est le cholestérol total qui a été étudié:

- * la mortalité par maladie coronarienne est reliée à la cholestérolémie : + le taux est élevé, + le risque est grand
- * des mesures préventives peuvent abaisser le risque coronarien:
une baisse de 1 % de la cholestérolémie diminue l'incidence de la maladie de 2 %
- * en réduisant la cholestérolémie, on peut avoir une action sur les lésions d'athérosclérose coronarienne
 - ralentissement de la progression
 - stabilisation (non progression)
 - et même régression, modérée

Dans un deuxième temps, on s'est aperçu que c'est l'augmentation du LDL-cholestérol qui est surtout responsable ("mauvais cholestérol")

on a montré que c'est essentiellement le cholestérol des LDL qu'on retrouve dans la plaque.

Lipoprotéines : assurent le transport des lipides et des substances liposoluble
chylomicrons VLDL 10 % LDL 60 % HDL 25 %

Les LDL portent une apoprotéine B 100 qui permet leur reconnaissance par des récepteurs situés sur les membranes cellulaires hépatiques ou extrahépatiques: 30 à 60 % des LDL vont ainsi se fixer.

Les récepteurs aux LDL ont été identifiés et étudiés par BROWN et GOLDSTEIN Prix Nobel 1985.

Ces récepteurs vont fixer les LDL et les faire pénétrer dans la cellule par endocytose, internalisation

Le cholestérol des LDL va alors avoir 4 actions.

- stockage dans la cellule
- utilisation comme constituant de membranes cellulaires
- inhibition de la synthèse endo-cellulaire du cholestérol, synthèse dont l'enzyme clé est l'hydroxy méthyl glutaride CoA réductase
- inhibition de la synthèse du récepteur, afin d'éviter que la cellule ne se charge trop en cholestérol.

Ces récepteurs aux LDL ont donc un rôle d'épurateur du cholestérol circulant, autorégulé.

* Il peut apparaître un déficit en récepteurs

- déficit pour des raisons génétiques:
 - hypercholestérolémie familiale essentielle
 - hétérozygote: 1 enfant sur 400 naissances
 - 50 % des réc ne vont pas fonctionner----> 3 à 4 g/chol.
 - homozygote (2 parents hétérozygotes) : 1/1 million
 - 8 g de chol, athérogénèse dès la vie foetale, infactus dans l'enfance
- ou déficit relatif : nombre normal mais trop de LDL car alimentation trop riche (en particulier dans les phases d'hyperlipémie post prandiales). C'est le cas le plus fréquent !

* Quelle que soit l'origine du déficit :

Ces LDL restent anormalement longtemps en circulation, subissent des transformations : oxydo-réduction

---> **LDL oxydées**, qui sont toxiques, comme on l'a vu + haut

- ne sont plus reconnues par les récepteurs aux LDL
- mais sont reconnues par des récepteurs éboueurs, spécifiques, des macrophages, qui ne sont pas inhibés par un rétrocontrôle.
- le macrophage se transforme alors en cellule spumeuse, ne peut plus retourner vers la lumière et reste piégé dans l'intima

* On a donc visé à réduire les taux de LDL cholestérol (lié à l'apport d'acide gras saturés et de cholestérol)

* Plus récemment, on a individualisé 3 sous fractions des LDL:

- LDL 1: grosses, légères, prédominant chez les sujets les moins à risque
- LDL 2 : intermédiaires, prédominant chez les sujets à profil lipidique normal
- LDL 3 : petites et denses, prédominant chez les sujets les plus à risque, et les plus athérogènes, car
 - pénètrent plus facilement dans la paroi
 - faible affinité pour les récepteurs hépatiques aux LDL
 - sont plus volontiers oxydées

Mesure du LDL- cholestérol par la formule de Friedwald, qui nécessite de connaître le cholestérol total, le cholestérol HDL et les triglycérides.

Valeurs pondérales : LDL Chol = Chol total – (HDL Chol + 0,16 x triglycérides)

Valeurs molaires : LDL Chol = Chol total – (HDL Chol + 0,37 x triglycérides).

**Baisse de 0.39 g/l du LDL Chol = baisse de mortalité totale : 12 %
et coronaire : 19%**

La phospholipase A2 associée aux lipoprotéines est aussi un bon marqueur de l'état inflammatoire de la paroi artérielle et des événements ultérieurs. Elle circule avec les LDL et pénètre avec elles sous l'intima.

***Dans un troisième temps, on s'est rendu compte que le HDL cholestérol a un rôle protecteur très important ("bon cholestérol")**

- il doit être dosé par précipitation et non pas par électrophorèse
- plus il est élevé, plus le risque baisse (> 0,60)
- inversement, plus il est abaissé, plus le risque augmente (< 0,35)

Pour chaque augmentation du HDL chol de 10 mg/l, le risque coronarien diminue de 2% chez l'homme, et 3% chez la femme

On arrive ainsi au concept de dyslipoprotéïnémie athérogène alors que la cholestérolémie totale peut être tout à fait satisfaisante.

Le taux est lié à la génétique, à l'activité physique en endurance, à une consommation modérée d'alcool, au statut hormonal, et inversement au tabac; il est aussi abaissé par hypertriglycéridémie, obésité, diabète, régime hypolipidémique.

C'est la fraction HDL2 et 3 qui est responsable des effets bénéfiques, et une sous-fraction des HDL ne contenant que de l'apolipoprotéine A1 (LpA-1) serait la fraction la plus efficace dans la récupération du cholestérol cellulaire.

Il y a des variations génétiques nombreuses, conduisant certains patients à avoir un HDL bas sans majoration du risque, et d'autres à risque majoré malgré une valeur haute.

Il faut savoir que de plus on considère les lipoprotéines en fonction de leur partie protéique et non pas de leur densité,

Apo A1 : particulièrement anti-athérogène Dans HDL chol : Apo A1, Apo A1-A2

Apo B : LDL chol

Des études par méthodes immunologiques à l'aide d'anti-corps monoclonaux dirigés contre des particules lipoprotéiques permettent d'individualiser des sous fractions

*** Les triglycérides ont progressivement émergé comme facteur de risque, et le Syndrome "hypertriglycéridémie-hypo HDL " intervient souvent**

Triglycérides > 1,5 g/l (> 1,57 mmol/l) et HDL chol < 0,4 g/l (< 1,03 mmol/l)

constitue un facteur de risque très puissant, surtout chez la femme, et reconnu depuis quelques années seulement:

$(\text{chol total} / \text{HDL}) > 5 + \text{HDL} < 0,35 \text{ g/l} + \text{TG} > 2 \text{ g/l} = 12\% \text{ d'infarctus}$

L'hypertriglycéridémie est dangereuse pour plusieurs raisons:

Intrication : l'élévation est souvent associée (hors régime végétarien, alcool et oestrogénothérapie)

- ° à une augmentation du LDL chol, et en particulier des LDL petites et denses, les plus dangereuses car plus sensibles à l'oxydation et moins bien captées par leur récepteur spécifique, et des β VLDL athérogènes

- ° à une baisse du HDL2 chol

L'ensemble hypertriglycéridémie, petites LDL denses, petites HDL denses, hypoHDL-chol a été aussi appelé " quatuor mortel "

- ° à
 - une surcharge pondérale androïde ,
 - une insulino-résistance,
 - une HTA,
 - avec baisse du HDL cholestérol .

Cet ensemble a été baptisé " syndrome X "(Reaven) et plus récemment SYNDROME METABOLIQUE (cf + bas)

- ° à une majoration du facteur VII et du PAI - 1, ce qui majore le risque de thrombose

Les raisons sont souvent génétiques
 - déficit en lipoprotéine lipase, ou en son cofacteur l'apo CII ,
 - anomalies de Apo B 48 et 100, de l' Apo E),
 et aggravées par l' alimentation

*** La Lp (a) a émergé aussi progressivement car athérogène et thrombogène**

Association d'une LDL, avec son apoprotéine B100, et d' une apoprotéine spécifique, l'apo(a).

Il y a plusieurs isoformes.

Si $\geq 0,2$ g / l, elle devient athérogène . L'étude ECTIM : $> 0,3$ g:l : haut risque d'infarctus.

C'est un facteur athérogène indépendant, mais de plus

- augmente les effets de l' hyper LDL (x par 2 à 3),
- apo(a) est structurellement similaire au plasminogène, et a un effet inhibiteur compétitif du plasminogène
 - sur sa fixation à la fibrine (---> thrombogène)
 - sur sa liaison avec les récepteurs membranaires des cellules endothéliales et des monocytes

Elle est génétiquement déterminée, et n'est que peu modifiable :

- un peu augmentée par diabète
- rien par régime,
- diminue un peu avec les fibrates,
- rien avec les statines,
- diminue avec les huiles de poisson riches en acides gras oméga-3 polyinsaturés.

A partir de ces données s'est établi un consensus pour adopter des valeurs souhaitables bien plus basses que dans le passé, et ces valeurs sont revues régulièrement à la baisse.

pour le LDL chol $\leq 2,2$ g/l en l' absence d' autres facteurs de risque
 $\leq 1,9$ si 1 facteur
 $\leq 1,6$ si 2 facteurs
 $\leq 1,30$ si 3 ou + facteurs
 $\leq 1,0$ si insuffisance coronaire

pour le HDL chol $> 0,45$ g/l chez l' homme $> 0,55$ chez la femme
 pour les triglycérides $< 1,3$ g/l $2,3$ mmol

$chol\ mmol \times 0,387 = chol\ g/l$ $chol\ g/l \times 2,58 = chol\ mmol / l$
 $trigl\ 0,875$ $trigl\ 1,543$

H.T.A.

- ≥ 140 et / ou ≥ 90 mmHg, mais PA optimale <120 et < 80
- Avec l'âge, il y a un changement progressif de la diastolique à la systolique puis la pression pulsée comme facteur le plus prédictif
 - . Avant 50 ans, c'est la pression artérielle diastolique qui est le plus fort prédicteur
 - . Entre 50 et 60 : les 3 sont à égalité
 - . Après 60 ans c'est surtout la pression pulsée (ou Pression différentielle : Pr Syst – Pr diastolique), plus que la systolique
- en France : 16,5 % d'hypertendus,
 entre 35 et 64 ans : présente chez 47,8% des hommes et 36,8% des femmes

Risque CV important :

		35 - 64 ans		65 - 94 ans	
		hommes	femmes	hommes	femmes
-risque d' insuffisance coronarienne	x	2,6	3,3	2,9	2
-" AVC	x	6	3	3,1	3
-" artériopathie périphérique	x	2,5	3	1,5	1,7

Risque de mortalité coronaire : + 20 % pour + 5 mm Hg de pression diastolique (MRFIT); la systolique est encore plus puissante

Altère la paroi vasculaire, et induit l'athérogenèse (favorise la lésion endothéliale, traversée et dépôts de lipides, et surtout la sclérose).

Modifications de la paroi: artériosclérose

- structure : + épaisse, au niveau de la média (hypertrophie - taille-, et hyperplasie - nombre- des CML)
- fonction: moins élastique, plus rigide (altération des fibres élastiques et augmentation de MEC)
moins capable de se dilater (altération de la fonction endothéliale)
et plus sensible aux stimuli vasconstricteurs
- plus apte à thromboser (dysfonction endothéliale)
- l'angiotensine II (surtout tissulaire) semble intervenir grandement dans ces anomalies. Le rôle de l'angiotensine II, et de son enzyme de conversion, est en pleine réévaluation: il a été constaté une diminution des récurrences d'infarctus dans des études menées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il a été montré que le génome de l'EC est polymorphe et qu'une des variantes, présente chez 1/4 des patients mâles, blancs, s'accompagne d'un taux d'enzyme plus important et aussi d'un risque d'infarctus nettement plus élevé.
- la rigidité artérielle augmentée peut être évaluée par la vitesse de l'onde pouls

A côté des lésions spécifiques qu'elle provoque au niveau des petites artères des parenchymes.

- elle favorise l'athérosclérose au niveau des grosses artères
- elle aggrave les lésions d'athérosclérose provoquées par d'autres facteurs de risque avec lesquels elle est volontiers associée : insulino-résistance, surpoids, LDL chol, tabac

Modifie aussi le coeur : HVG; hypertrophie des myocytes + fibrose , là encore sous l'effet de l'angio II

L'HVG est un facteur pronostic important et indépendant d'accident cardiovasculaire chez l'hypertendu

Le traitement de l'HTA:

a réduit de 40% la survenue des AVC

a réduit , mais seulement de 14 % la survenue de la coronaropathie ; ce " paradoxe " a été attribué au fait qu'on n'a pas agi sur les autres facteurs de risque, ou même que certains traitements les ont modifiés dans un sens péjoratif (diurétiques, β bloquants). Certains antihypertenseurs, à baisse de PA égale, ont une meilleure efficacité dans la prévention des accidents CV et en particulier coronariens . Dans ce but, les IEC (ramipril, perindopril) mais pas les sartans, certains inhibiteurs calciques (amlodipine++) sont préférables aux bêtabloquants ou aux diurétiques

TABAC

C'est le plus important facteur chez les jeunes.

Risque coronarien : x 2, effet + net si LDL cholestérol élevé, et x 3 chez les plus jeunes.

1 à 5 cigarettes par jour augmente le risque de 40% . La relation entre le nombre de cigarettes et le risque d'infarctus est linéaire. Même en n'avalant pas la fumée, le risque augmente.

Le tabagisme passif contribue aussi au risque (+20%), et la législation est progressivement de plus en plus efficace de ce point de vue.

Il contribue à la formation de la plaque mais surtout à la constitution d'une thrombose plus facilement et plus tôt dans l'existence

Effet athérogène : semble favoriser la constitution de la plaque, par

- modification de la fonction et lésion endothéliales et diminution de la production de prostacycline ,
- augmentation des acides gras libres, diminution du HDL cholestérol et de l'oestradiol, oxydation des LDL
- augmentation d'une HTA .

mais surtout favorise les complications

- stimulation Σ , augmentation des catécholamines, de MVO₂,
- augmentation de CO et diminution O₂,
- favorise l'inflammation
- favorise la thrombose (active les plaquettes, élève le fibrinogène, l'hématocrite et les PN, et diminue la fibrinolyse)
- favorise la vasoconstriction (peut aller jusqu'au spasme)

* Rôle majeur dans l'artériopathie des membres inférieurs : 90 % des sujets atteints sont de gros fumeurs

influence les FDR :

TA: baisse
HDL cholestérol : augmentation
LDL chol : baisse
triglycérides : baisse
tabagisme: diminue
insulinorésistance : diminue
poids: baisse
activité fibrinolytique: augmentation
fibrinogène : baisse

La prescription d'un exercice physique, en rentrant dans le détail, fait partie du rôle du médecin chez le sujet à risque et bien plus en prévention secondaire. La régularité de l'effort est plus importante que son intensité.

ALIMENTATION

riche en graisses animales saturées
sucres raffinés
hypercalorique
café (discuté)

Gradient Nord Sud : les cardiopathies ischémiques sont moins fréquentes dans les pays méditerranéens que dans le nord ou l'est de l'Europe; une plus grande consommation de légumes et de fruits, de vit E (antioxydant), d'huile d'olive, est incriminée .

En France même, l'étude MONICA montre moins d'infarctus en Haute Garonne que dans l'est ou à Lille

Le " régime crétois" ou "méditerranéen", à base de poissons, de fruits, de légumes frais, de légumes secs, de céréales, d'huile d'olive et de colza, a montré une réduction du nombre de récurrences d'infarctus et de la mortalité coronarienne

Une consommation régulière de poisson diminue la survenue de l'infarctus

Aliments conseillés : pauvres en graisses animales et acides gras saturés et/ou riches en fibres
A consommer avec modération : acides gras insaturés, petites quantités de graisses saturées
Aliments déconseillés : riches en graisses saturées et/ou en cholestérol
Le café n'a pas fait la preuve d'un rôle favorisant indépendant

Alcool :

Courbe en U : l'alcool absorbé en quantités modérées

- diminue légèrement la mortalité
- diminue l'apparition d'une insuffisance coronaire, surtout chez les patients à haut LDL et bas HDL chol.

à doses plus fortes : favorise HTA et accidents vasculaires cérébraux

idem pour le vin : en faibles quantités (2 verres de vin / j) a un léger effet protecteur,

en fortes quantités : favorise les cardiopathies ischémiques

agirait

- en augmentant HDL 2 et HDL3, et en inhibant l'oxydation des LDL
- en inhibant l'agrégation plaquettaire, en activant la fibrinolyse

Le vin rouge semble préférable et agirait par le biais des polyphénols, en inhibant aussi la synthèse d'endothéline 1

SURCHARGE PONDERALE

Le surpoids : on mesure l'**index de masse corporelle** ou *body mass index* (I. de Quetelet) : $P_{kg} / (T_m)^2$
reflète la masse grasse : normal : ≤ 20

au dessus de 25 : surcharge pondérale

> 30 : obésité

Le risque est modéré entre 25 et 30, mais s'infléchit nettement au dessus de 30

- de + notion de fluctuation pondérale : les variations répétées augmentent le risque

Notion de répartition du tissu adipeux : le **risque est lié surtout à l'obésité abdominale**,

obésité androïde, **centrale** (périviscérale, au dessus de l'ombilic, paroi abdominale, mésentérique et épiploon - omentale)

par opposition à la gynoïde (région fessière)

---> on mesure pour évaluer cela le **tour de taille**

qui doit être < 88cm chez la femme et < 102 cm chez l'homme

Ces valeurs sont très bien corrélées avec le risque vasculaire ++ i. coronaire, mort subite et I.circulatoire cérébrale.

" il faut perdre le pneu ! "

" Tant qu' à être trop gros, il vaut mieux avoir l'air d'une poire que d' une pomme !"

C'est la graisse viscérale et tissulaire qui est responsable de la majoration du risque cardiovasculaire, la graisse sous cutanée ayant peu d'effet.

C'est un facteur de risque indépendant. La diminution de l'obésité abdominale diminue le risque cardiovasculaire.

Elle augmente de 5% par an en France. Elle se développe chez l'enfant et l'adolescent de manière croissante, laissant présager un risque cardiovasculaire accru à l'âge adulte.

L'adipocyte se comporte comme une glande endocrine. Le tissu adipeux produit en effet de nombreux médiateurs essentiels du métabolisme énergétique, et notamment des hormones : adipocytokines qui modulent localement et en périphérie (muscles squelettiques, foie) la sensibilité à l'insuline et le métabolisme tissulaire des lipides (acides gras) et du glucose ; il sécrète aussi plusieurs cytokines proinflammatoires, donc des molécules potentiellement pathogènes :

- acides gras libres
- adipokines favorisant la sensibilité à l'insuline :
 - o leptine , favorisant la sensibilité à l'insuline, et l'obèse est résistant à son action
 - o adiponectine , jouant un rôle important dans la sensibilité musculaire à l'insuline, et dans la protection cardiovasculaire ; diminuée en cas d'obésité viscérale, et par sa réduction, semble servir de lien entre le tissu adipeux et le retentissement cardiaque de l'obésité abdominale
- adipokines induisant une insulino-résistance :
 - o acylation-stimulating protein (ASP)
 - o TNF α
 - o IL-6
 - o résistine
- PAI-1
- angiotensinogène

Il y a donc une **lipotoxicité**.

Le rôle des facteurs génétiques dans le surpoids est important (50 %), à côté des facteurs environnementaux ... il y a une inégalité devant la même ration alimentaire....

De plus dépendent indirectement du poids :

- la pression artérielle, qui augmente à partir d' un seuil de prise de poids, par un mécanisme complexe (insulino-résistance, augmentation de production d' angiotensine ?)
- les apnées du sommeil , idem au delà d' un seuil
- l' intolérance au glucose, l' insulino-résistance,
- les dyslipémies, présentes chez 30% des obèses, surtout qualitatives et mal appréciée par les dosages usuels des triglycérides, du HDL et du LDL cholestérol :
 - augmentation des LDL petites et denses
 - diminution des HDL 3 qui perdent leurs propriétés antioxydantes
- l' uricémie

La perte de poids s'accompagne d'une réduction de l'inflammation et d'une amélioration de la fonction endothéliale.

On connaît mieux le rôle du **système endocannabinoïde** dans l'obésité. Chez les patients obèses,, il existe une hyperactivité du système endocannabinoïde. Les endocannabinoïdes (agonistes endogènes) sont des lipides endogènes, pour la plupart dérivés de l'acide arachidonique, capables de se lier à deux récepteurs : CB1 et CB2, et de les activer. Ce système (SEC) est présent dans toutes les régions, centrales et périphériques, impliquées dans le contrôle du bilan énergétique et du poids. Les récepteurs CB1 sont nécessaires pour induire l'ingestion de nourriture après une courte période de privation, pour accumuler la graisse dans les adipocytes et pour consommer de la nourriture agréable au goût. Leur stimulation mène en effet à la modulation de la libération et/ou de l'expression de certains médiateurs hypothalamiques. La surconsommation répétée de nourritures grasses peut entraîner une stimulation permanente des récepteurs CB1, aboutissant à une consommation encore accrue. Au niveau périphérique, l'activation des récepteurs CB1 stimule la lipogenèse dans les adipocytes.

Le blocage des récepteurs CB1 conduit :

- au niveau central à une réduction la consommation de nourriture
- au niveau périphérique à une augmentation de la sécrétion d'adiponectine, et à un moindre stockage des graisses.

Le rimonabant ACCOMPLIA°, inhibiteur des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, avait cet effet, mais favorisait aussi l'accentuation des tendances dépressives fr »quentes chez ces patients, et a dû être retiré de la vente en 2008.

Les produits qui aident à perdre du poids :

- orlistat XENECAL°, inhibiteur de la lipase, favorise l'élimination digestive de 1/3 des triglycérides
- sibutraline SIBUTRAL°, noradrénergique et sérotoninergique

Les autres produits aussi utilisables pour diminuer l'insulino-résistance :

- metformine : diminue la production hépatique de glucoes
- glitazones (thiazolidinediones, agonistes du récepteur peroxisome proliferator activated – gamma PPAR- γ) : diminuent la graisse viscérale et tissulaire et augmentent la graisse sous cutanée

STRESS

Par augmentation de catécholamines et leur conséquences sur les métabolismes, la PA et la fréquence cardiaque

Favorise l'apparition des complications : une partie des infarctus prédomine le matin (06h - 12h), et plus particulièrement le lundi. Retrouvé dans l'étude INTERHEART.

PROFIL PSYCHOLOGIQUE

- type de comportement "A" - hyperactifs , ambitieux , agressifs, battants, agités , rigides, en lutte contre le temps et les autres

Par augmentation des catécholamines là encore, au long cours, mais aussi par facilitation de décès subit (spasme coronaire, troubles du rythme ?). C'est la composante « combativité – compétitivité » qui est la plus active, « l'implication dans le travail » est plutôt protectrice

Volontiers associé au tabagisme, à la consommation de boissons excitantes et à une modification du comportement alimentaire

Mais aussi anxiété, dépression

TENSION SOCIALE et CATEGORIE SOCIOPROFESSIONNELLE

idem

les employés et les ouvriers sont plus exposés

HYPERURICEMIE

vrai FDR ou simple marqueur? son influence propre semble de plus en plus admise

mais volontiers associée aux autres facteur de risque, et en particulier à l' HTA et

l' insulino-résistance

on ne traitera un patient asymptomatique que si $> 100 \text{ mg} - 600 \mu \text{ mol/l}$ ou si crises de goutte (possibles réactions d'hypersensibilité avec allopuriol)

HYPERHOMOCYSTEINEMIE

$> 10 \mu \text{ mol} / \text{l}$

risque coronarien et cérébral x 1,5 à 3 , et d' AOMI x5, pour des valeurs plasmatiques $> 15 \mu \text{ mol/l}$

facteur puissant, modifiant la, fonction endothéliale et la thrombogenèse

sensible modérément à l' apport d' acide folique (1 à 5 mg de folate / jr) , de vitamine B6 et B12 ; bien plus sensible à l'apport de fruits et de légumes

Rentabilité d' une supplémentation alimentaire, en prévention secondaire et primaire non démontrée

Son dépistage systématique n'est pas justifié, et il est réservé aux cas de thrombophilie et d'athérosclérose précoce

HEREDITE

Histoire de maladie cardiovasculaire chez les parents : < 55 ans pour les hommes et < 65 ans chez les femmes

Familles de vasculaires . L' hérédité favorise l' apparition de certains f de risque classiques :

surtout dyslipidémie et les facteurs du syndrome X

HTA

gènes codant pour une concentration élevée d' enzyme de conversion de l' angiotensine diabète

profil psychologique
habitudes alimentaires
obésité
coagulation et fibrinolyse (facteur VII, fibrinogène, PAI 1) thrombospondines
domaine de plus en plus exploré
Les enfants montrent des anomalies artérielles, structurelles et fonctionnelles , précoces

LES FACTEURS RHEOLOGIQUES ET DE L'HEMOSTASE

Ils interviennent surtout en aval de l'athérogenèse, au moment de la formation du thrombus

Fibrinogène

élevé par tabac, sédentarité, contraception oestroprogestative, obésité, diabète, stress, ménopause
mais aussi facteur de risque indépendant bien démontré maintenant ; interviendrait surtout -->
thrombose

Facteur VII

si activé : f de risque d'infarctus, favorisé par hypertriglycéridémie

Activateur tissulaire du plasminogène

diminution : augmente le risque

Inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI - 1)

élévation : hypofibrinolyse, facteur de récurrence d'infarctus; augmenté dans l'insulinorésistance et dans le Syndrome X ; effet aggravé par Lp(a)

Hématocrite

augmenté par le tabac, HTA, hypercholestérolémie et triglycérides

Hémoglobine

globules blancs

Viscosité sanguine

Contraception orale : risque coronaire x 2 - 3 femme > 35 ans et tabagique

FACTEURS INFLAMMATOIRES

Il y a une relation établie entre les valeurs de CRP ultra sensible et la survenue ultérieure d'un accident coronarien ou d'un AVC.

Le rôle de l'inflammation dans la constitution de la plaque athéroscléreuse ou surtout de ses complications est en pleine exploration et semble important, l'inflammation agissant avant la constitution de la plaque mais aussi au moment de ses complications.

L'effet préventif de l'aspirine semble corrélé au niveau de l'inflammation.

POIDS DE NAISSANCE

Il existe une relation inverse entre le poids de naissance et le risque cardiovasculaire ultérieur, sans qu'on sache bien pourquoi

FREQUENCE CARDIAQUE

La fréquence cardiaque est corrélée avec le risque cardiovasculaire, > 75 / min. FDR ou marqueur ?

L'accélération de la fréquence subit l'influence des autres facteurs de risque, en particulier l'HTA

Elle potentialise les autres facteurs de risque. Pas de démonstration d'un rôle autonome.

Augmente les contraintes mécaniques : passer de 60 à 80 pulsations = plus de 10 000 000 de pulsations en plus par an; favoriserait la rupture de plaque

Pas encore de démonstration que réduire la fréquence diminue le risque

POLLUTION ATMOSPHERIQUE

Démontrée statistiquement dans la survenue des accidents aigus ; rôle non connu dans l'athérogenèse

ASSOCIATION DE PLUSIEURS FACTEURS DE RISQUE

Multiplie le risque

2 : x 2,5

3 : x 7

4 : x 16

Lorsqu'il y a plusieurs facteurs de risque, l'effet résultant devient supérieur à celui d'une simple addition.

L'exemple le plus fréquent est le **SYNDROME METABOLIQUE**, en pleine explosion en raison de notre mode de vie.

C'est une perturbation de plusieurs fonctions de l'organisme, incluant de façon variable des anomalies métaboliques, lipidiques, glucidiques, et vasculaires, dans un contexte de stress oxydant, d'inflammation infraclinique et d'insulinorésistance.

Il associe donc plusieurs anomalies caractérisées par la lipotoxicité et l'**insulinorésistance** qui en résulte :

- une obésité abdominale,
- des anomalies lipidiques,
- une élévation de la pression artérielle,
- une dysfonction endothéliale avec un état prothrombotique (fibrinogène élevé).
- et un état proinflammatoire (CRP élevée)

Sa définition associe en général :

- tour de taille
 - o ≥ 88 cm chez la femme (Féd Int Diab : 80)
 - o et ≥ 102 cm chez l'homme (Féd Int Diab : 94)
- HDL-cholestérol
 - o < 50 mg/l chez la femme
 - o et < 40 mg/l chez l'homme,
- Triglycérides à jeun $\geq 1,50$ g/l
- Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg
- Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l

La présence de 3 critères est suffisante pour porter le diagnostic.

Il est volontiers associé à un état proinflammatoire et à une dysfonction endothéliale

Il entraîne une franche majoration du risque cardiovasculaire, **par accumulation du risque de chacun des facteurs qui le constituent**. Le risque total peut être **doublé**.

D'autre part, il prédispose au développement du diabète de type 2.

En France, entre 35 et 64 ans, il affecte 22,5% des hommes et 18,5% des femmes

PREDOMINANCE DES FACTEURS DE RISQUE SELON LE TERRITOIRE ARTERIEL

Selon les territoires artériels la hiérarchie de ces facteurs est très peu différente

A. Coronaires	1 Dyslipémie.++	2. HTA	3 Tabac	4 Diabète	5 Hérité
A. à destinée cérébrale	1 HTA++	2 Tabac	3 Diabète	4 Dyslipémie	5 Hérité
A. des M. Inférieurs	1 Tabac+++	2. Diabète	3 HTA	4 Dyslipémie	5 Hérité

PREVENTION DEPISTAGE

* La prévention primaire pose un problème de stratégie dans l'intervention:

- stratégie collective ? : la population générale, en modifiant les comportements dès l'école
- ou stratégie individuelle ? : seulement l'individu à risque

- Population générale : Education du public vis à vis des facteurs de risque: c'est entré dans les moeurs, mais la mise en oeuvre est difficile (campagnes de la Fédération Française de Cardiologie, en particulier)

En France : recommandations de l'ANAES concernant les dyslipidémies
- CONSENSUS EUROPEEN : Campagne de prévention à l'échelon européen.
Au préalable, le risque a été réévalué pour la population européenne, pas toujours identique à celle de Framingham, et c'est le Système SCORE qui a établi des abaques pour les européens (cf figures). Cela permettra de juger l'efficacité des campagnes de prévention. La France figure dans les pays à bas risque.

- l'individu à risque : Dépistage précoce des facteurs de risque : < 30 ans et leur traitement effectif
Les lésions sont probablement plus susceptibles de répondre à ce stade

Dépistage des lésions au stade préclinique ?
Education du patient à risque

* La prévention secondaire : instituée au décours d'un 1er accident ; il est démontré qu' on peut influencer notablement l'évolution de la maladie, et ses récurrences, alors que le sujet est bien plus motivé, bien sûr

* Dans tous les cas, c'est de plus en plus une intervention multifactorielle, tous azimuts, avec au centre la diététique, l'activité physique en aérobie, qui est conseillée, et qui a montré sa rentabilité à long terme (Etude MRFIT Multiple Risk Factor Intervention Trial, résultats à 10 ans),

Références :

The metabolic syndrome : time for a critical appraisal Kahn R. et al Joint statement of the American diabetes association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care 2005; 28:2289-2304

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice . European Heart Journal (2007) 28, 2375–2414