

129 – IV FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE - PREVENTION SECONDAIRE

Pr Jean Ferrières Jan 2002

La prévention secondaire se définit comme la mise en œuvre de modalités pharmacologiques et non pharmacologiques visant à réduire le risque de récurrence d'accident cardiovasculaire chez un sujet qui a déjà présenté un premier événement de ce type.

I/ Importance du problème

L'angor stable est associé à une mortalité de 1 à 2% par an. En post-infarctus (IDM), elle passe à 4% à 6 mois, à 10 à 15% à 3 ans, et le taux de récurrence d'événements coronariens aigus au bout d'un an est de 5 à 10%. Pour illustrer le lien entre les diverses localisations de la maladie athéromateuse, il faut rappeler que dans les 5 ans suivant un accident vasculaire cérébral (AVC), le risque de survenue d'un infarctus est d'environ 19% ; chez un patient avec une artériopathie des membres inférieurs, il est d'environ 15% à 5 ans. Aussi, il est logique d'englober dans le cadre de la prévention secondaire les différentes localisations de la maladie athéromateuse (en rappelant toutefois que tous les AVC ne sont pas ischémiques et que tous les AVC ischémiques ne sont pas liés à la maladie athéromateuse...). On sait bien cependant que l'impact de tel facteur de risque n'est pas identique pour différentes localisations athéromateuses et qu'à l'inverse les résultats observés pour telle intervention dans la maladie coronarienne ne sont pas nécessairement transposables pour la prévention des AVC ischémiques ou de l'artériopathie des membres inférieurs.

Globalement, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire est 3 à 6 fois plus important que celui observé en prévention primaire bien que certains sujets en prévention secondaire soient à faible risque et, qu'à l'inverse, certains sujets en prévention primaire présentent un risque élevé équivalent à des situations de prévention secondaire (c'est le cas par exemple des sujets diabétiques associant d'autres facteurs de risque).

La situation épidémiologique particulière de la France est discutée en prévention primaire (« le paradoxe français »). On peut considérer par contre, qu'en prévention secondaire, lorsque la pathologie est apparue, le pronostic du coronarien français est similaire à celui observé dans d'autres pays à niveau de soins équivalents.

Le pronostic du patient coronarien dépend de plusieurs facteurs :

- la pathologie athéromateuse coronarienne :
 - Age du sujet supérieur à 65 ans
 - Atteinte de la fonction ventriculaire gauche (épisode d'insuffisance ventriculaire gauche, dyspnée modérée ou sévère, FEVG \leq 40%)
 - Instabilité électrique (arythmies soutenues ou répétitives, plus de 10 ESV/heure)
 - Ischémie myocardique résiduelle (épreuve d'effort positive, angor)
- les facteurs de risque :
 - classiques : tabac, cholestérol, diabète, HTA, HDL-C bas, fibrinogène
 - Fréquence cardiaque élevée (\geq 75/min), hyperleucocytose (\geq $9 \times 10^9/l$)
- l'observance des recommandations hygiéno-diététiques.

II/ Les moyens de la prévention secondaire

1. Les facteurs nutritionnels

1.1. Influence des facteurs nutritionnels sur le risque cardiovasculaire

Les facteurs nutritionnels peuvent agir sur le risque cardiovasculaire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes :

- Impact sur la cholestérolémie :
 - Elèvent la cholestérolémie : essentiellement les graisses saturées (AGS) et de façon beaucoup plus limitée, le cholestérol contenu dans les aliments.
 - Abaissent la cholestérolémie : les acides gras mono-insaturés (AGMI) et surtout les acides gras poly-insaturés (AGPI) ; les phytostérols (margarines enrichies).
(voir tableau I pour les différents types d'acides gras)
- Le rôle de la surcharge pondérale, de l'obésité, et du diabète de type 2, est en augmentation constante dans les pays développés du fait d'une consommation calorique excessive et d'une moindre dépense énergétique.
- L'hypertension artérielle est également dépendante de facteurs nutritionnels :
 - L'HTA peut être favorisée par une consommation excessive de sodium, d'alcool et la surcharge pondérale;
 - Au contraire, une alimentation plus riche en calcium (produits laitiers peu gras), en potassium et magnésium (fruits et légumes) abaisse la pression artérielle (étude DASH).
- Les fruits et légumes apportent des anti-oxydants et des fibres.
- Les AGPI de la série (n-3) ont potentiellement un effet anti-inflammatoire, anti-thrombotique et antiarythmique.

Tableau I - Les principales sources des classes d'acides gras

- **Acides gras saturés (AGS)** : graisses d'origine laitière (beurre, crème), viandes grasses, charcuterie.
- **Acides gras mono-insaturés (AGMI)** : huiles d'olive et de colza, viandes.
- **Acides gras poly-insaturés (AGPI)** :
 - **AGPI n-6** : huiles végétales de tournesol, maïs, pépins de raisins ;
 - **AGPI n-3** : huiles de colza, noix, soja (acide α -linoléinique), poissons (AGPI à longue chaîne)

1.2. Modifications nutritionnelles et prévention cardiovasculaire

- Les études de prévention, notamment en prévention primaire, qui visaient prioritairement à abaisser la cholestérolémie (par baisse des AGS et augmentation des AGPI sans distinction, c'est à dire, le plus souvent, de la famille n-6) ont eu des effets variables, le plus souvent modérés.
- Plus récemment, des études d'intervention nutritionnelle en prévention secondaire, dont la cible n'était pas spécifiquement l'abaissement de la cholestérolémie, ont démontré des résultats remarquables. L'enrichissement de l'alimentation en AGPI n-3 est un point commun de ces études positives (**Tableau III**) qui ont fait appel :
 - soit à une alimentation enrichie en AGPI (n-3) à longue chaîne [Acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)] d'origine marine (huiles de poisson), environ 1 g/j dans les essais DART (- 29 % de mortalité totale, pas de réduction des IDM fatals) et surtout GISSI-Prevenzione. Dans ce dernier essai italien portant sur 11 000 patients en post infarctus, la baisse a été de 20 % pour la mortalité totale, de 30 % pour la mortalité cardiovasculaire, de 45 % pour la mortalité subite.
 - soit, dans l'étude Lyonnaise, à une alimentation de type méditerranéen adaptée à la population française associée à l'utilisation systématique d'une margarine à base d'huile de colza, riche en acide α -linoléinique (AGPI essentiel précurseur des AGPI n-3 à longue chaîne) : la baisse des événements coronariens majeurs a été de 30 à 70% et le nombre d'événements évités est tout à fait comparable à celui obtenu dans les essais de prévention secondaire avec les statines. Or, il est intéressant de relever que dans cet essai il n'y avait aucune différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle pour ce qui concerne les paramètres lipidiques. Par contre le cholestérol total et le LDL-C restaient prédictifs de la survenue ultérieure d'événement cardiovasculaire. Il est donc logique de penser que le bénéfice de ces modifications nutritionnelles est complémentaire et se potentialise avec celui obtenu avec les hypolipémiants.

Tableau II – Essais de prévention secondaire avec les acides gras poly-insaturés (n-3)

Essai	Modalités	Résultats	NST*
DART	2 repas poisson/sem. ou huile poisson 1,5 g/jour	Mortalité totale – 29 %	28
Lyon Diet Heart	Margarine au colza (acide α -linoléinique)	Evénements coronariens majeurs - 72 %	23
GISSI-Prevenzione	Huile poisson (EPA+DHA) 0,85 g/jour	Evénements coronariens majeurs - 25 % Mortalité totale - 20 % Morts subites - 45 %	43

* NST : nombre de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire.

1.3. Les modalités nutritionnelles générales de prévention cardio-vasculaire

Les recommandations sont les suivantes :

- Réduire fortement la consommation de graisses saturées provenant d'origine laitière (beurre, crème) ou des viandes et charcuteries ;
- Privilégier les huiles végétales notamment de colza et olive ;
- Consommer régulièrement des poissons (2 à 3 fois/semaine) et des volailles ;
- Consommer quotidiennement des céréales, fruits et légumes ;
- En cas d'HTA : réduire l'éventuelle surcharge pondérale ; limiter l'alcool (<30 g/j) et le sel (< 6-8 g/j) ; majorer les apports en calcium et potassium.

Les apports lipidiques ont fait l'objet de recommandations plus précises pour l'ensemble de la population. On insiste notamment sur la nécessité d'une forte restriction des AGS (< 10 %), d'une consommation modérée des AGPI

globalement avec, au sein des AGPI, un ratio [n-6/n-3] souhaité autour de 5 (contre souvent 10 à 15 actuellement dans la population française) (**tableau III**).

Tableau III - Apport lipidique conseillé pour un homme adulte sédentaire

Pour un apport énergétique global de 2200 calories:

- Les apports lipidiques doivent représenter environ 33% de l'apport énergétique global (environ 80 g/j dans ce cas), dont :
- 8% (19,5 g/j) pour les AGS ;
- 20% (49 g/j) pour les AGMI ;
- 4% (10 g/j) pour l'acide linoléique (AGPI essentiel, n-6) ;
- 0,8% (2 g/j) pour l'acide α -linoléique (AGPI essentiel, n-3) ;
- 0,2% (0,5 g/j) pour les AGPI à longue chaîne, dont 0,05% (0,12 g/j) pour le DHA (AGPI n-3).

Une des difficultés souvent rencontrées en pratique concerne les apports en graisses insaturées d'origine végétale car l'usage de l'huile de tournesol reste en France le plus répandu en tant qu'huile ou sous forme de margarine. Or elle apporte beaucoup d'AGPI (n-6) mais peu d'AGMI et d'AGPI (n-3). Pour disposer d'un apport suffisant en AGPI (n-3) la solution la plus simple est l'utilisation quotidienne d'huile de colza (en assaisonnement) qui est une des huiles les plus riches en acide α -linoléique (AGPI essentiel de la série n-3) et par ailleurs riche en AGMI (comme l'huile d'olive, également conseillée). Les poissons gras (maquereau, sardine, hareng...) fournissent également des AGPI (n-3) à plus longue chaîne.

Ainsi, en prévention secondaire, les conseils alimentaires ne visent pas seulement à abaisser la cholestérolémie (leur impact à ce niveau étant d'ailleurs modeste et souvent bien inférieur à ce qui est obtenu par les médicaments), mais à insister sur des modifications qualitatives de l'alimentation notamment le type d'apport lipidique et l'équilibre alimentaire général.

2. L'activité physique et la réadaptation cardiaque

La pratique d'une activité physique régulière et modérée fait désormais partie des mesures efficaces à proposer aux coronariens. La méta-analyse la plus récente, portant sur 4554 patients suivis en moyenne 3 ans, montre une réduction de 20 % de la mortalité totale, de 22 % de la mortalité cardiovasculaire et de 25 % du risque de récurrence d'infarctus mortel. Le risque de mort subite est réduit de 37 % pendant la première année. Compte tenu des programmes de réadaptation suivis par ces patients qui sont en très grande majorité des programmes d'interventions multiples, la part spécifique de ce qui revient à l'entraînement physique est difficile à établir. Quoiqu'il en soit, l'ampleur des bénéfices observés permet à cette modalité thérapeutique de se comparer aux autres traitements, en particulier pharmacologiques, sans qu'il soit possible de dire actuellement si l'effet est additif ou potentialisateur. La période de réadaptation permet également d'optimiser les changements de mode de vie (alimentation, sevrage tabagique, exercice physique, relaxation) qui ont fait la preuve de leur efficacité. Dans ces conditions, tous les patients coronariens devraient bénéficier d'un programme multi-disciplinaire de réadaptation cardiaque selon les modalités les plus adaptées aux souhaits du patients (son adhésion est indispensable), à sa capacité résiduelle et à l'offre locale. De plus, que le patient ait ou non bénéficié d'un séjour en centre de réadaptation, il doit être encouragé à effectuer au moins 3 fois par semaine des exercices physiques en endurance durant 30 minutes environ après échauffement. La mise en application de ce conseil suppose qu'une éventuelle contre-indication à l'effort ait été écartée par les investigations appropriées.

3. Le sevrage tabagique

La poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie multiplie par 2 le risque de récurrence d'un événement grave. A l'inverse, il est très important de souligner que le bénéfice du sevrage tabagique chez un patient coronarien est assez rapidement obtenu. Dès la première année le risque d'événement majeur diminue de près de 50% (par rapport au tabagisme persistant). Ceci s'explique par les effets du tabagisme qui favorisent en particulier les événements aigus de type infarctus (via la thrombose) ou les troubles du rythme. On peut donc dire qu'il est toujours bénéfique pour un fumeur d'arrêter son intoxication mais il est toutefois difficile d'affirmer que le risque d'un ex-fumeur rejoint à terme celui d'un non fumeur.

La motivation des médecins est bien sûr indispensable pour obtenir celle des patients. Les moyens d'aide au sevrage (substituts nicotiques, bupropion) doivent être connus des médecins et largement utilisés tant l'enjeu est essentiel et les résultats actuels insuffisants.

4. Les thérapeutiques

4.1. Les antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et anticoagulants)

Les anti-vitamines K et l'aspirine ont démontré leur capacité à réduire les récurrences ischémiques ou l'atteinte d'autres territoires vasculaires chez les coronariens d'environ 25 % par rapport à l'absence de traitement. Leur efficacité

est comparable. Compte tenu de sa plus grande maniabilité et d'un risque hémorragique moindre, l'aspirine à une dose comprise entre 75 et 325 mg/j est préconisée lorsqu'il n'existe pas d'indication formelle par ailleurs aux anti-vitamines K (fibrillation auriculaire persistante, thrombus intraventriculaire gauche).

Appartenant à une autre famille d'antiagrégants plaquettaires (les thiényridines), le clopidogrel a été évalué au cours de l'essai CAPRIE qui a inclus 19185 patients âgés en moyenne de 62,5 ans ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, suivis en moyenne 2 ans. L'analyse en intention de traiter fait apparaître une supériorité juste significative ($p=0.043$) du clopidogrel sur l'ensemble de l'effectif pour le critère de jugement principal. Lorsque que ne sont considérés que les patients coronariens à l'inclusion, la différence n'est plus significative. Pour ces raisons mais aussi du fait d'un coût élevé, le clopidogrel ne doit pas être utilisé en première intention mais en cas d'intolérance à l'aspirine.

4.2. Les bêta-bloquants

Ils font également partie depuis longtemps du traitement de base des coronariens, à la fois comme anti-ischémique mais également en prévention de la mort subite et des récurrences d'infarctus en prévention secondaire. Une méta-analyse publiée en 1999 reprend 82 études antérieures représentant 54234 patients avec un suivi allant de 6 semaines à 48 mois.

Globalement, les bêta-bloquants réduisent la mortalité de 23 % par rapport à l'absence de traitement ce qui correspond à 1,2 décès et 0,9 infarctus évités par an pour 100 patients traités. Dans le post infarctus, sauf intolérance ou contre-indication formelle, qui se limite en fait à l'asthme vrai et à l'artériopathie distale évolutive, tout coronarien devrait recevoir l'un de ces produits à posologie efficace (fréquence cardiaque $< 60/\text{min}$ au repos et $< 70\%$ de la fréquence maximale théorique à l'effort) de façon *a priori* définitive. Il faut sans doute nuancer cette règle pour les sujets dont la fonction ventriculaire gauche est intacte qui, dans ces études, tirent un bénéfice extrêmement restreint. La discussion prendra alors en compte une éventuelle autre indication (HTA, arythmie) et la tolérance du produit.

4.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Des études récentes ont montré une réduction significative en post infarctus d'environ 25 % de la mortalité (y compris la mort subite), des récurrences d'infarctus et de l'insuffisance cardiaque. Tous les patients tirent bénéfice du traitement mais ce bénéfice est plus marqué chez les plus sévèrement atteints. Ces essais s'adressaient à des patients en insuffisance cardiaque ou ayant une dysfonction ventriculaire gauche échocardiographique. A l'inverse, dans l'étude GISSI-3, le lisinopril a été administré à tous les patients hospitalisés pour infarctus de moins de 24 heures, qu'ils aient ou non une dysfonction ventriculaire gauche. Le traitement était interrompu au bout de 6 semaines, l'évaluation se faisant à 6 mois. Sous lisinopril, la mortalité globale à 6 semaines a été réduite de 12 %. Cet effet favorable se maintient à 6 mois. Les fortes doses, par rapport aux faibles, ne semblent pas modifier la mortalité de façon significative mais réduisent le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs.

Plus récemment est parue l'étude HOPE testant l'effet de 10 mg de ramipril versus placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire (80 % de coronariens). Au terme d'un suivi médian de 5 ans, il apparaît que le traitement par ramipril réduit significativement (de 11 à 38 % selon les items considérés) la survenue des décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque, complications liées au diabète et diabète lui-même. L'effet observé est en majeure partie indépendant de l'effet exercé sur la pression artérielle.

Compte tenu de ces données, la prescription d'un IEC doit être systématique chez les coronariens à fonction ventriculaire gauche altérée et/ou hypertendus. La prescription systématique de ramipril aux patients à risque vasculaire élevé tels que ceux inclus dans l'étude HOPE devrait se développer.

La prescription des IEC [captopril (25 à 50 mg, 3 fois/jour) ; lisinopril (10 mg/j) ; ramipril (5 mg, 2 fois/j) ; trandolapril (2 à 4 mg/j)] doit être faite chez tous les patients à haut risque hémodynamique (IVG clinique ou FEVG $\leq 40\%$) et après un infarctus du myocarde, en particulier chez le diabétique.

4.4. Les hypolipémiants

Le bénéfice des hypolipémiants en prévention secondaire a été largement documenté depuis une dizaine d'années (**Tableau IV**).

Tableau IV : Essais de prévention secondaire avec les hypolipémiants.

Essai	Molécule testée (mg/j)	LDL-C initial g/l	Δ LDL-C %	LDL-C sous traitement g/l	RRR ¹ Mortalité totale	RRR ¹ Evénements coronariens
4S	Simvastatine 20-40	1,88	- 35	1,20	30	34
CARE	Pravastatine 40	1,39	- 32	0,95	9*	24
LIPID	Pravastatine 40	1,50	- 25	1,13	22	24
VA-HIT	Gemfibrozil 1200	1,11	+ 2	1,13	11*	22

* ns ; ¹ RRR = réduction du risque relatif (%)

4.4.1. Les statines

Leur bénéfice est indiscutable lorsque le LDL-C basal dépasse 1,25 g/l. En prévention secondaire, leur bénéfice a été démontré quelque soit l'âge, le sexe, l'existence ou non d'un diabète et même en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Un effet favorable sur la prévention des AVC chez le coronarien a aussi été noté. Le bénéfice absolu est d'autant plus important que le LDL-C est élevé initialement. La notion d'un seuil de LDL-C en dessous duquel les statines n'auraient pas d'intérêt a été discuté à partir d'analyses de sous groupes de l'essai CARE (LDL-C < 1,25 g/l) ; cette notion semble remise en cause par les résultats récemment communiqués de l'étude HPS qui montre un bénéfice relatif équivalent quel que soit le niveau de LDL-C, et même pour des valeurs basses. Enfin, l'intérêt d'une prescription précoce lors d'un événement coronarien aigu est supportée par des données d'études récentes.

4.4.2. Les fibrates

Leur place apparaît beaucoup plus limitée en prévention secondaire notamment. Cependant l'essai VA-HIT (gemfibrozil 1200 mg/jour vs placebo) a montré une réduction des événements coronariens majeurs de 22 % chez des coronariens dont les critères lipidiques associaient un LDL-C subnormal (< 1,40 g/l) et une concentration basse de HDL-C (< 0,40 g/l). De plus, l'essentiel du bénéfice dans cet essai était observé chez des patients qui présentaient plusieurs éléments du syndrome pluri-métabolique. Les fibrates peuvent donc être légitimement proposés chez des patients coronariens présentant ces caractéristiques métaboliques.

4.5. Les autres classes

4.5.1. Les antiarythmiques

Les antiarythmiques méritent une place à part. Depuis la publication de l'étude CAST, indiquant une surmortalité sous antiarythmiques de classe I, les seuls antiarythmiques utilisables ici sont les bêta-bloquants et l'amiodarone, cette dernière n'ayant pas démontré d'effet favorable sur la survie globale même si elle est efficace sur les troubles du rythme ventriculaire au prix par ailleurs d'effets secondaires fréquents.

4.5.2. Le défibrillateur automatique implantable (DAA)

Le DAA est indiqué en cas d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire (FV) ou tachycardie ventriculaire (TV) sans cause aiguë ou réversible, en cas de TV non soutenue avec séquelle d'IDM et FEVG ≤ 35% et de TV soutenue ou FV déclenchable sous traitement médical et en cas de TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile.

III/ Perspectives

Après un accident vasculaire, l'utilisation de thérapeutiques appropriées (antiagrégants, bêta-bloquants, IEC, statines) assure un pronostic favorable. Les difficultés viennent de la nécessité d'une observance rigoureuse à long terme. A l'opposé, les mesures comportementales (arrêt du tabac, régime de type "méditerranéen", alcool (vin) à doses modérées et exercice physique régulier) sont souvent méconnues et parfois mises en doute par les médecins eux-mêmes. Or, les médicaments ne réduisent que partiellement le risque chez un coronarien qui fume, chez un obèse vasculaire ou chez un vasculaire hypertendu sédentaire. De l'application conjointe de toutes ces mesures dépend le succès de la prévention secondaire.

IV/ Références

- Paillard F. La prévention secondaire en France : enjeux et réalités. *Epidémiologie cardiovasculaire. Cœur et Santé* 2002 (N° spécial).
- Delahaye F, Bory M, Cohen A, Danchin N, de Gevigney G, Dellinger A, Fraboulet JY, Gayet JL, Guize L, Iung B, Mabo P, Monpere C, Steg PG, Thomas D. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001 ; 94(7) : 697-738.
- Bauters C, Amouyel P, Ferrières J, Durand-Zaleski I. *Athéromatose – Tome I. Editions John Libbey. Paris 2001.*
- Delaye J, Bernadet P, Brochier M, Delahaye F, Denis B, Ferrières J, de Gevigney G, Lantelme P, Milon H, Monpère C, Thomas D. *La prévention de la maladie des artères coronaires. Editions John Libbey. Paris 1999.*

Unité de Prévention de l'Athérosclérose
Service de Cardiologie B
Unité 02 (rez-de-chaussée), Bâtiment H1
CHU Rangueil
31403 Toulouse cedex 4

Tel: 05 61 32 33 33 - Fax: 05 61 32 33 32 E-mail : ferriere@cict.fr