

MEMOIRE

DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 20 octobre 2003

Par Anne-Sophie OLLIVON

**Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 10 septembre 1990 tient lieu de :**

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Formation des médecins généralistes en diététique préventive cardio-vasculaire : A propos du programme ATOUT-CŒUR du Douaisis

Président : Monsieur le Professeur J.M. BARD

**Membres du Jury : Monsieur le Professeur P. LUSTENBERGER
Monsieur le Docteur F. ANGRAND**

Directeur de Thèse : Madame le Docteur F. NAZIH-SANDERSON

A mon Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD

Professeur de Biochimie générale et clinique.

Vous avez accueilli mon travail avec simplicité et disponibilité. Lors de la réalisation de ce travail, j'ai pu apprécier la richesse de vos conseils et l'attention que vous lui avez accordé. Vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse. Je vous en remercie et vous adresse l'expression de mon profond respect.

A mes juges :

Monsieur le Professeur P. LUSTENBERGER

Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine de Nantes

Chef de Service de Biochimie au CHU de Nantes.

Pendant mes études, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement et j'en ai gardé un excellent souvenir.

Vous me faites aujourd'hui le plaisir et l'honneur de juger cette thèse. Je vous en remercie et vous adresse l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Frédéric ANGRAND

Pharmacien-biologiste du Laboratoire d'Analyses Médicales ANGRAND-PONS à Chantonnay.

Avec toute ma reconnaissance et mon amitié pour avoir accepté de participer à ce jury.

A ma Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Françoise NAZIH-SANDERSON

Maître de conférence en Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse.

Soyez-en remerciée et vous prie d'accepter ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Je dédie cette thèse :

- A mes parents ; quand je vois la dose d'amour que réclament mes fils, celle que vous avez apporté à vos filles, n'est pas mesurable. Merci de m'avoir soutenu depuis toujours.
- A Régis ; avec tout mon amour, merci pour ta patience et ton aide durant ce travail.
- A Charles et Antoine ; que la vie vous apporte toutes les chances, tous les espoirs et toutes les joies auxquelles j'ai eu droit.
- A Judith et Elise ; vous avez supporté mes coups de colère, vous avez parfois accompagné mes coups de folie, je ne me souviens pas de tout, je n'oublie pas le principal. Vous avez eu parfois besoin de moi mais vous m'avez souvent apporté votre réconfort.
- A Thibaut, Eric (merci pour tes compétences en informatique), Arnaud, Diane, Renée, Pierre et ma grand-mère maternelle (†) qui ne nous a jamais vraiment quitté.
- A mes amis qui ont su décliner leur amitié en réconfort et soutien. Ils n'ont pas besoin d'être nommés, l'amitié les reconnaîtra.
- A l'équipe du PÔLE SANTE du Douaisis qui m'a suggéré ce travail et manifesté sa confiance.

PLAN

<u>I. INTRODUCTION</u>	1
<u>II. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ATHÉROSCLÉROSE</u>	4
<u>1. DÉFINITION DE L'ATHÉROSCLÉROSE</u>	5
<u>2. LA PAROI ARTÉRIELLE SAINE</u>	5
<u>a. Structure générale</u>	5
a1. intima	6
a2. la média	6
a3. l'adventice	6
<u>b. Rôle de la paroi artérielle</u>	6
<u>c. Nutrition de la paroi artérielle</u>	8
<u>d. Processus physiologique de sénescence</u>	8
<u>3. DÉVELOPPEMENT DE LA PLAQUE ATHÉROMATEUSE</u>	8
<u>a. Cibles artérielles de l'athérosclérose</u>	8
<u>b. Les lésions athéroscléreuses</u>	10
<u>c. Les complications cliniques</u>	12
<u>4. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHÉROSCLÉROSE ET DE SES COMPLICATIONS</u>	13
<u>a. Athérogénèse</u>	13
a1. théorie de l'agression primaire de l'endothélium	14
a2. théorie des LDL oxydées	16
a3. théorie inflammatoire	18
a4. théorie infectieuse	20
<u>b. Physiopathologie de la plaque compliquée</u>	23
<u>III. ALIMENTATION ET ATHEROSCLEROSE</u>	26
<u>1. ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES</u>	27
<u>a. Maladies cardiovasculaires, nutrition fœtale et du nourrisson</u>	27
<u>b. Maladies cardio-vasculaires et alimentation de l'enfant</u>	28
<u>c. Maladies cardio-vasculaires et alimentation de l'adulte</u>	28
<u>d. Maladies cardio-vasculaires et génétique</u>	30
<u>2. QUE NOUS ONT APPRIS LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ?</u>	32
<u>a. Les facteurs promoteurs d'athéromatose</u>	32
a1. l'apport énergétique total sous forme de graisses	32

a2. le cholestérol alimentaire	32
a3. les acides gras saturés (AGS)	33
a4. les isomères trans des acides gras poly-insaturés (AGPI)	34
a5. l'obésité	35
a6. le rapport Glucides/Lipides alimentaires	35
b. Les facteurs nutritionnels protecteurs	40
b1. les acides gras poly-insaturés (AGPI) : oméga 6 (chef de file Acide linoléique)	40
b2. les acides gras poly-insaturés : oméga 3	41
b3. l'alimentation méditerranéenne	43
b4. les acides gras mono-insaturés (AGMI)	45
b5. les fibres alimentaires	45
b6. les antioxydants	46
b.6.1. vitamine E	47
b.6.2. bêta carotène	47
b.6.3. vitamine C	49
b.6.4. les flavonoïdes	49
b7. l'alcool	50
b8. facteurs nutritionnels interférant avec le métabolisme de l'Homocystéine	51
b9. autres facteurs : les noisettes	55
b10. le statut martial	55
3. LES ÉTUDES D'INTERVENTION NUTRITIONNELLE EN PRÉVENTION PRIMAIRE	56
a. Les essais uni-factoriels visant à réduire la cholestérolémie	56
a1. Le club anti-coronarien de New York (Rinzler S.H., 1968).	56
Incidence/1000 PA	57
a2. Etude des hôpitaux psychiatriques Finlandais (Miettinen.M., 1972)	57
a3. Etude de la Veterans Administration of Los Angeles (Dayten.S., 1969)	58
a4. La « Minnesota coronary Survey » (Frantz.I.D., 1989)	59
b. les essais uni factoriels apportant des anti-oxydants	60
b1. Etude chinoise de Lin Xiang (Blot.W.J., 1993)	60
b2. Etude CARET (Onenn.G.S., 1996)	60
b3. « US males physicians study » : Etude de supplémentation par le bêta-carotène (Hennekens.C.H., 1996)	61
b4. Etude « Alpha Tocopherol and Beta Carotene » ATBC (Rapola.J.M., 1996)	61
c. Les études multifactorielles de prévention primaire	63
c1. Essai d'Oslo (Hjermann.I., 1981)	63
c2. Multiple Risk Factor Intervention Trial (Neaton.I.D., 1992)	63
c3. Etude Finlandaise de prévention primaire multifactorielle (Strandberg.T.E., 1991)	64
4. LES ÉTUDES D'INTERVENTION NUTRITIONNELLE EN PRÉVENTION SECONDAIRE	65
a. L'étude de Morrisson (Morrisson.L.M., 1955)	65
b. L'étude de Rose (Rose.G., 1965)	65
c. L'étude MRC (Research committee to the Medical Research Council, 1965)	65
d. 2^{ème} étude MRC (Research Committee to the Medical Research Council, 1968)	65
e. The Oslo diet heart study (Leren.P., 1970)	65
f. Etude de Bierenbaum (Bierenbaum.M.L, 1973)	66

g. Etude de Woodhill (Woodhill.J.M., 1978)	66
h. Etude DART (Burr.M.L., 1989)	66
i. Etude de SINGH (Singh R.B., 1992)	67
j. The Cambridge Heart Antioxidant Study : CHAOS (de Lorgeril Michel, 1994)	68
k. The Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril Michel, 1999 et Danesh John, 2000)	68
l. GISSI –Prevenzione Trial (GISSI-Prevenzione investigators, 1999)	69
m. Etude indo-méditerranéenne de SINGH et al (Singh R.B., 2002)	69
n. Etude HPS (Heart Prevention Study)	71

IV. MISE EN APPLICATION PRATIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE POUR L'AMÉLIORATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES **74**

<u>1. HISTORIQUE DE LA MISE EN PLACE DU PROGRAMME ATOUT CŒUR</u>	79
a. La mise en place du programme	79
b. L'étude Euro-Aspire (ASPIRE Steering group, 1996)	79
<u>2. MÉTHODOLOGIE SUIVIE POUR AMÉLIORER LA MISE EN PLACE DES RECOMMANDATIONS EN PRÉVENTION SECONDAIRE CORONARIENNE</u>	81
a. La plaquette de communication ATOUT CŒUR (ANNEXE)	81
<u>b. Elaboration des recommandations scientifiquement validées</u>	82
b1. Facteurs de risque	82
b2. Méthode de validation scientifique utilisée	83
b3. Grille de lecture	83
c. Simplifier et clarifier les messages	84
d. Annuaire de ressources	85
<u>e. Le programme de formation des soignants</u>	85
e1. Elaboration d'un document de synthèse utilisable par les formateurs d'ATOUT CŒUR	87
e2. Formation des animateurs- formateurs des EPU ATOUT CŒUR	87
e.2.1. Le recrutement	87
e.2.2. Modalités suivies	87
e3. Mise en place d'EPU interactifs de médecins généralistes	88
<u>f. Mise en place d'un programme d'évaluation des actions ATOUT CŒUR</u>	89
f1. Protocole	89
f.1.1. Méthode	89
f.1.2. Recueil de données	90
f.1.3. Critères retenus	90
f2. Méthode de recrutement des médecins évaluateurs	90
f3. Résultats de la première campagne d'évaluation	91
f.3.1. Questionnaires médecins	91
f.3.2. Questionnaires « patients » remplis par les médecins	91
f.3.3. Questionnaires remplis par les patients	92
f4. Résultats de la deuxième campagne d'évaluation	92

<u>g. Enquête sur la motivation des médecins généralistes pour l'application des messages de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires dans le Douaisis</u>	93
g1. général : opinion sur la prévention, et sur l'éducation du patient	93
g2. spécifique : motivations ou attentes concernant la formation ATOUT CŒUR	94
<u>V. DISCUSSION</u>	96
<u>CONCLUSION</u>	108
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	111
<u>ANNEXE</u>	130

Introduction

Les patients ayant une maladie coronarienne avérée ont un risque très élevé d'événements cardio-vasculaires (de l'infarctus ou de l'accident vasculo-cérébral non fatals jusqu'au décès cardio-vasculaire précoce) (Shaper, 1985).

Ce risque peut être réduit par des soins et des mesures de prévention efficaces (Moher 1995). C'est ce que l'on appelle la prévention secondaire cardio-vasculaire.

De nombreux arguments montrent que la qualité de telles mesures dans la pratique hospitalière et la médecine de ville n'est pas adéquate ; l'évaluation du risque cardio-vasculaire est souvent incomplète et beaucoup de patients dont le risque pourrait être réduit ne bénéficient pas de traitement ou de mesures optimales en regard des données actuelles de la science en prévention secondaire cardio-vasculaire (ASPIRE Steering group, 1996 et Campbell, 1998).

Plusieurs raisons ont été évoquées :

- recommandations professionnelles validées insuffisantes ou peu adaptées à la pratique de médecine de ville
- méthodologie inadéquate de diffusion des recommandations médicales
- difficultés de communication entre le médecin et ses patients (langage biomédical des médecins et langage de l'expérience subjective de leur maladie par les patients, relation de pouvoir) (Mishler, 1984)
- connaissance et utilisation insuffisante des ressources disponibles (consultations ou centres spécialisés, documentation..)

La mise en œuvre et l'évaluation de l'impact des recommandations médicales constituent une étape fondamentale qui est trop souvent négligée par leurs promoteurs. Les sociétés scientifiques s'arrêtent souvent à la simple diffusion ou publication de textes de recommandations. Les pouvoirs publics mettent en place des politiques de maîtrise des dépenses de santé sans toujours savoir si de telles politiques ont démontré leur efficacité dans d'autres contextes et sans mettre en place les moyens de les évaluer. À titre d'exemple, à ce jour, plus de 5 ans après la mise en place des références médicales opposables, aucune étude n'a évalué l'impact de celles-ci sur la pratique selon une méthodologie jugée valide.

A partir de 1995, plusieurs professionnels de soins du Douaisis se sont concertés pour tenter d'améliorer l'application des mesures de prévention secondaire cardio-vasculaire chez les patients coronariens dans leur secteur d'exercice dans le cadre d'un programme dénommé ATOUT COEUR.

A l'époque, et depuis quelques années, la littérature s'enrichissait des résultats de plusieurs études d'intervention de prévention secondaire cardio-vasculaire notamment par l'utilisation des hypolipémiants (statines). Les résultats de ces études ont été et sont toujours l'objet d'une large diffusion véhiculée par leurs promoteurs, en l'occurrence les laboratoires de l'industrie pharmaceutique. Si l'importance des résultats bénéfiques des études d'intervention pharmacologiques justifiaient leur large diffusion, on constatait parallèlement que les résultats d'études cliniques nutritionnelles n'étaient pas diffusés avec de tels moyens.

Par la suite, après les résultats de l'étude EURO-ASPIRE qui montrait que seuls la moitié environ des patients bénéficiaient de mesures efficaces de prévention secondaire après infarctus, se posait la question de l'impact des résultats des études cliniques sur la pratique

professionnelle ainsi que celui des recommandations professionnelles. Ceci amenait à une réflexion sur les méthodes de diffusion des recommandations, l'analyse de la littérature selon la « médecine basée sur les faits » et la communication médecin-malade.

Dans le cadre du programme ATOUT CŒUR, les promoteurs du projet se sont attachés à améliorer les outils de diffusion des recommandations professionnelles en prévention secondaire cardio-vasculaire, à adapter ces recommandations à la pratique de ville, à les réduire aux mesures ayant un impact prouvé à l'époque et à optimiser l'utilisation des ressources disponibles sur leur secteur d'exercice. Parmi ces objectifs, une valorisation des mesures diététiques a été effectuée car celles-ci semblaient le plus souvent soit négligées dans les médias scientifiques, soit mises de côté car réputées difficiles à mettre en œuvre.

Après une revue sur l'athérosclérose, je présenterai une revue des facteurs nutritionnels en cause dans la maladie et des études épidémiologiques et d'intervention dans ce domaine, telles qu'elles ont permis de clarifier les messages du programme ATOUT CŒUR dans ce domaine. Ensuite, l'expérience ATOUT CŒUR est rapportée dans ce travail.

Cette expérience sera mise en perspective avec les recommandations de l'ANAES qui ont été publiées plus tardivement (en 2000) sur les thèmes suivants : analyse de la littérature, méthodologie de diffusion des recommandations professionnelles.

Rappel physiopathologique de l'athérosclérose

Définition de l'athérosclérose

En 1958, l'organisation mondiale de la santé définit l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyens calibres consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modification de la média ».

Cette définition reste d'actualité car elle est purement descriptive et ne présume en rien des causes et des mécanismes de l'athérosclérose.

Le mot athérosclérose réunit les 2 composants fondamentaux de la lésion :

- l'athérome, du grec athera (bouillie de gruau), désigne la partie molle, lipidique
- la sclérose, du grec skleros (dur), désigne la partie fibreuse

L'athérosclérose est une maladie de l'intima qui, par définition, est caractérisée par l'athétose (molle, de nature athéromateuse) et la sclérose (dur, volumineuse, et riche en collagène) (Dollar AL, 1991).

La paroi artérielle saine

Structure générale

Histologiquement, la paroi artérielle est constituée de trois couches concentriques d'épaisseurs inégales qui sont de la lumière vers la périphérie (Figure 1)

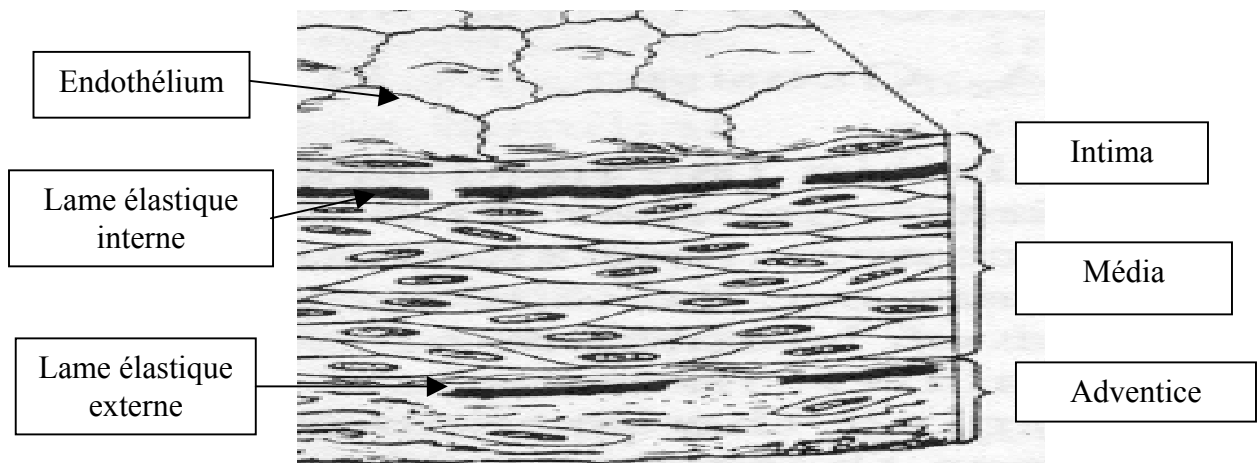


Figure 1 : coupe d'une artère musculaire normale

intima

C'est la tunique la plus interne. Elle se compose d'une monocouche de cellules endothéliales recouvrant un tissu conjonctif fibro-élastique.

L'intima a une fonction de revêtement protecteur et joue un rôle fondamental dans les processus de perméabilité pariétale.

la média

La média, ou couche moyenne, constituant principal de l'artère se compose de cellules musculaires lisses (CML).

les cellules musculaires lisses ont également des processus de différenciation différents selon leur phénotype (phénotype contractile et phénotype synthétique) (Atherosclerosis, 1990).

La matrice extra-cellulaire est constituée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de mucopolysaccharides (ou protéoglycanes).

l'adventice

L'adventice, ou couche externe, est constituée de tissu conjonctif et de vaisseaux (vasa vasorum) dont le rôle nourricier est restreint à la partie externe de la média.

L'adventice renferme les nerfs de l'artère.

Rôle de la paroi artérielle

La paroi artérielle saine est le siège d'un métabolisme lipidique non pathogène.

Dans une artère normale, la quantité de lipides est faible. Il s'agit surtout de phospholipides et de cholestérol libre, d'une quantité plus faible d'esters de cholestérol et d'une concentration très faible d'acides gras libres et de triglycérides.

Ces lipides sont surtout des lipides de structure des membranes cellulaires et du métabolisme intra-cellulaire.

Les lipides extra cellulaires sont, en effet, quasiment absents des artères normales, ce qui les différencient d'une artère pathologique.

L'ensemble des cellules endothéliales vasculaires constitue un véritable organe, dont les propriétés fonctionnelles varient selon les différents types de vaisseaux.

- Elles présentent une surface non thrombogène:
Synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène: t PA, expression de thrombomoduline à sa surface qui lie la thrombine et lui fait perdre sa fonction pro-

coagulante en diminuant son affinité pour le fibrinogène, activité anti-coagulante en inactivant les facteurs V et VIII et en activant le plasminogène, stimulation de l'antithrombine 3 : AT3, du facteur Xa et de toutes les sérines protéases.

Par ailleurs, sous certains stimuli, l'endothélium peut exprimer la thromboplastine, le facteur VIII Von Willebrand qui sont pro-coagulants.

- Elles constituent une barrière perméable à travers laquelle il peut y avoir échange et transport actif de substance dans la paroi artérielle.
- Elles assurent le maintien du tonus vasculaire : par libération de N O, de prostacycline PGI2 et d' endothéline ET qui sont autant de vasodilatateur et vasoconstricteur.
- Elles synthétisent et sécrètent des facteurs de croissance et des cytokines.
- Elles assurent le maintien du sous-endothélium formé de collagène et de protéoglycanes.
- Elles présentent une surface non adhérente pour les leucocytes. Certaines conditions pathologiques inflammatoires responsables de lésions endothéliales font intervenir des molécules d'adhésion des monocytes et des polynucléaires neutrophiles activés à l'endothélium (ICAM et VCAM).
- Elles peuvent oxyder les lipoprotéines lors de leur transport à la paroi artérielle. La lipoprotéine modifiée pourrait jouer un rôle clé dans la lésion endothéliale.

Nutrition de la paroi artérielle

La nutrition de la paroi artérielle se fait de deux façons :

- d'une part par l'intermédiaire des vaso-vasorum, mais ce système ne joue que sur le tiers externe de la média et dans l'adventice,
- et d'autre part par filtration de certains éléments d'origine sanguine qui diffusent à travers l'endothélium artériel et inhibent l'intima et les deux tiers de la média.

De nombreux éléments sont ainsi filtrés : des micro molécules, de l'albumine, du fibrinogène, des globulines et surtout des lipoprotéines.

Les études de transfert de lipoprotéines marquées montrent ainsi qu'il existe un flux continu de lipoprotéines du courant sanguin vers l'intérieur de la paroi intéressant surtout les lipoprotéines de petite taille alors que les lipoprotéines de grande taille ne traversent pas la paroi sauf en cas de lésion importante de l'endothélium.

Les cellules musculaires lisses artérielles jouent un rôle important dans le métabolisme intra-artériel des lipides ; ces cellules possèdent des récepteurs aux lipoprotéines et les internalisent par endocytose à l'intérieur de la cellule.

Une altération dans le mécanisme pariétal d'épuration des lipoprotéines est un facteur important d'athérosclérose.

Processus physiologique de sénescence

L'aspect de la paroi artérielle tel qu'il est décrit ici ne s'observe en fait que chez les nouveau-nés.

En effet l'artère va très rapidement présenter des signes de vieillissement. Il s'agit d'un processus physiologique de sénescence à ne pas confondre avec l'athérosclérose.

Avec l'âge, l'intima augmente d'épaisseur, de façon lente, continue et symétrique. L'épaississement de l'intima est dû à l'accumulation et à la prolifération de cellules musculaires lisses provenant de la média.

Un enrichissement en esters de cholestérol et en phospholipides s'observe progressivement avec l'âge dans la paroi artérielle saine.

L'aspect histologique de la paroi est alors comparable à celui de l'athérosclérose qui peut finalement être apparenté à un vieillissement précoce des artères.

Ainsi au fur et à mesure que l'artère saine vieillit, des cellules musculaires lisses, du tissu conjonctif et des lipides s'accumulent de façon diffuse entraînant l'épaississement de l'intima. Les vaisseaux perdent ainsi de leur élasticité et deviennent plus fragiles. Les vaisseaux cérébraux sont particulièrement vulnérables.

Développement de la plaque athéromateuse

Cibles artérielles de l'athérosclérose

Les lésions athéroscléreuses se développent avec prédilection en certains points du système vasculaire.

Elles sont localisées dans les zones de turbulence de la circulation et conditionnées par des facteurs hémodynamiques.

On les trouve en effet surtout au niveau :

- des segments proximaux des artères musculaires naissant directement de l'aorte.
- des bifurcations artérielles.
- des courbes artérielles.

Ainsi l'athérosclérose touche avant tout les artères de gros et de moyen calibre.

Les artères périphériques touchées sont essentiellement des artères viscérales et des artères des membres inférieurs :

- l'origine de la carotide interne et du tronc basilaire
- le polygone de Willis
- les bifurcations iliaques
- les artères fémorales
- les poplitées hautes
- l'origine du tronc cœliaque.

Des localisations rénales et mésentériques peuvent également se voir.

Les artères des membres supérieurs sont par contre, et pour une raison inconnue, en général indemnes.

Les artères pulmonaires sont aussi épargnées, sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les localisations les plus fréquentes sont l'aorte abdominale, les artères iliaques, les carotides et les artères coronaires.

Les lésions athéroscléreuses

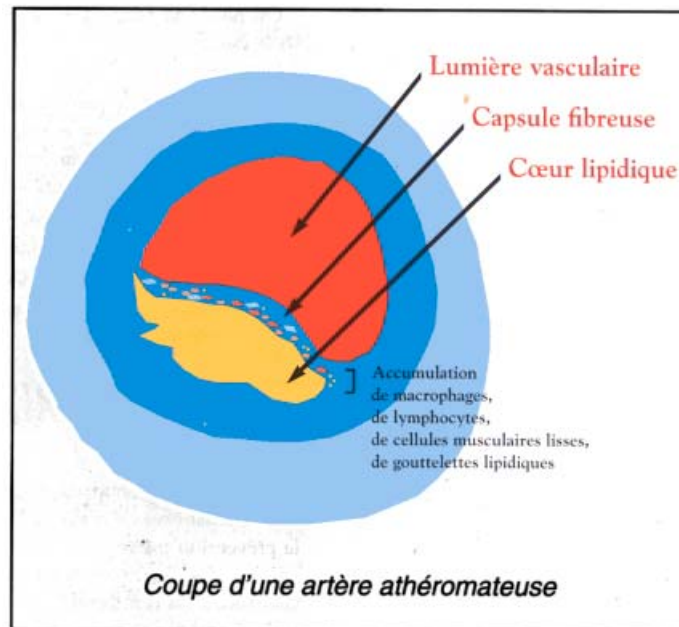


Figure 2 l'artère athéromateuse

Quelle est l'évolution histopathologique des lésions athéroscléreuses ?

L'American Heart Association Committee on vascular lesions" (Stary HC,1995) a défini une classification en six stades histologiques de l'athérosclérose humaine dont trois variantes de la maladie obstructive sévère terminale:

Type I: dans la première décade : épaissement minime de l'intima avec une augmentation du contenu en monocytes et en macrophages.

Type II: toujours dans la première décade : transformation de nombreux macrophages et de quelques cellules musculaires lisses en cellules spumeuses. L'intima est légèrement épaissie sans rétrécissement de la lumière vasculaire.

Type III: comme dans le type I et le type II, mais avec des pools isolés et dispersés de lipides extra cellulaires.

Type IV : comme dans les types I, II et III, mais avec des dépôts confluents de lipides extra cellulaires et des débris de cellules nécrotiques.

Le mur vasculaire est épaissi par une capsule fibreuse (cellules musculaires lisses, matrices et collagène) et par un dépôt lipidique. La lumière vasculaire est légèrement rétrécie. Ces lésions sont vues à partir de la troisième décennie.

Type V : c'est une forme évolutive du type IV dans laquelle l'accumulation des cellules musculaires lisses et des dépôts lipidiques épaississent la plaque et diminuent progressivement la lumière vasculaire. À ce stade la réserve de remodelage luminal est dépassée. Ces lésions peuvent aussi croître par une organisation fibreuse de thrombus.

Type VI: Ce sont des lésions de type IV et V où se superposent la thrombose, la rupture de plaque et l'hémorragie dans la plaque.

Type VII : C'est un stade terminal dans lequel la calcification prédomine.

Type VIII: C'est une variante du stade terminal dans laquelle la fibrose prédomine.

L'évolution de la plaque des stades I à VI est dominée par l'accumulation lipidique (Guyton JR,1994). La réponse inflammatoire monocyttaire (Henry AM,1991) avec formation de cellules spumeuses et suivie de nécrose conduisant à une accumulation de lipides extra cellulaires.

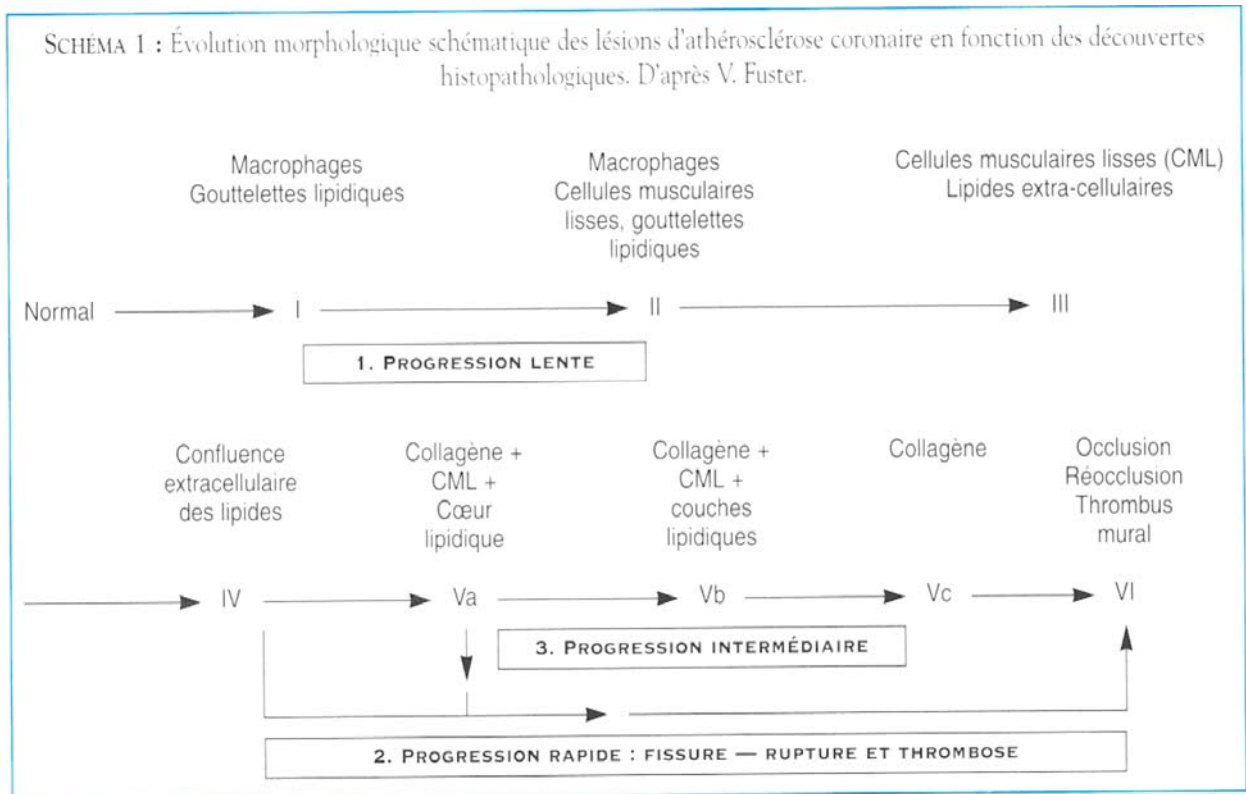


Figure 3

Les stades suivants (V à VIII) sont la conséquence de modifications structurales, de thrombose et de remodelage de la plaque fibro-lipidique initiale.

Les complications cliniques

En général, les plaques fibro-lipidiques vont se calcifier, augmenter de volume, réduisant ainsi le calibre des artères et favoriser la formation de thrombose. Elles peuvent aussi entraîner la destruction de la paroi artérielle et la formation d'un anévrisme.

Enfin, elles peuvent se fissurer, devenant ainsi hémorragiques et libérant leur contenu dans le torrent circulatoire (risque de survenues d'embolies artérielles).

Les conséquences de ces complications sont graves (accident vasculaire cérébral, gangrène, anévrisme, infarctus).

Physiopathologie de l'athérosclérose et de ses complications

Athérogénèse

L'athérosclérose résulte de multiples interactions complexes entre des stimuli d'agression, des processus de réparation et des processus de cicatrisation de la paroi artérielle.

Les événements de la cascade athérogénique impliquent des facteurs environnementaux et génétiques.

L'athérosclérose est un processus multifactoriel dont l'origine se situe au cours de l'enfance et qui se manifeste cliniquement plus tard (International Symposium on Familial Hypercholesterolemia, 1987 et J Int Med, 1994).

L'ensemble des connaissances accumulées a permis de proposer de multiples hypothèses permettant d'expliquer la pathogénie de l'athérosclérose.

Les cellules qui joueront un rôle pivot dans la pathogénie de l'athérosclérose sont les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les monocytes et macrophages, et les plaquettes.

Depuis le milieu du XIXème siècle, la pathogénie de l'athérosclérose a suscité diverses théories : incrustation thrombotique de Rokitansky, transsudation lipidique d'Anitschkov, transformation tumorale de Benditt...ou inflammation de Virchow.

Deux théories sont reprises par la plupart des auteurs :

- la théorie de l'agression primaire de l'endothélium (Russel Ross) (Ross R, 1986 et Ross R, 1990)
- la théorie des LDL oxydées (Wisterm JL, 1994)

Mais depuis une vingtaine d'année, les efforts de recherches se sont surtout fédérés autour de la théorie inflammatoire. Plus récemment, la théorie infectieuse a émergé à la suite de constats épidémiologiques avec mise en évidence de nouveaux facteurs de risque coronariens tels que certains marqueurs sérologiques bactériens ou viraux.

théorie de l'agression primaire de l'endothélium

L'agression primaire de l'endothélium artériel, considéré comme l'étape précoce, peut être induite par diverses conditions telles l'hypercholestérolémie, un stress mécanique (une pression sanguine trop élevée par exemple), le tabagisme, des réactions immunes, des toxines, des virus et l'homocystéine.

Cette agression primaire entraînerait une dénudation endothéliale ou plutôt, selon les données actuelles, une dysfonction endothéliale.

Les cellules endothéliales vont alors augmenter la production et la sécrétion de facteurs de croissance et de facteurs de chimiotactisme, provoquant :

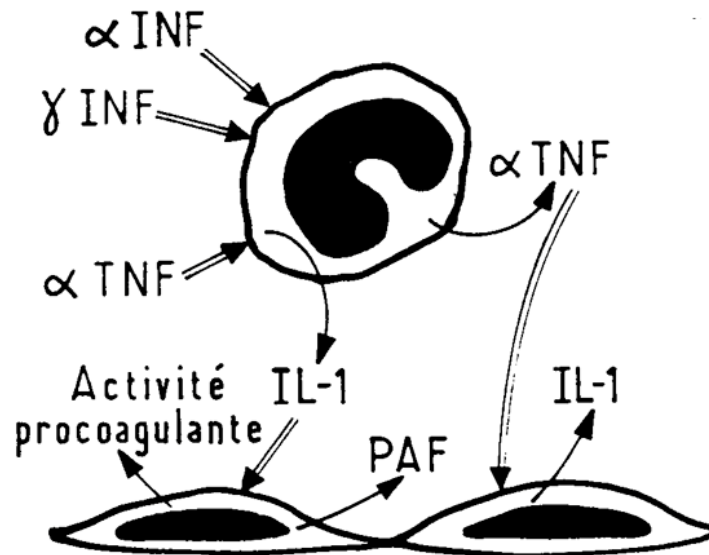
- *une accumulation localisée de plaquettes et de monocytes.*

Plusieurs facteurs sont capables d'augmenter l'adhésion des monocytes:

- Interleukine1 (IL1)
- Tumor necrosis factor (TNF)
- Interféron (INF gamma)
- Granulo-monocyte-colony-stimulating factor (GM-CSF)
- Platelet activating factor (PAF)

- Les molécules d'adhésion { ICAM 1 et 2 (IntraCellular Adhesion Molecule)
 { VCAM 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule)

Elles sont produites par les cellules endothéliales sous l'influence d'autres cytokines (IL1 et TNF des macrophages). Les monocytes se lient à ces molécules d'adhésion (Atherosclerosis,1992)



— Leukines et adhésion monocytaire à l'endothélium. Le TNF (Tumor Necrosis Factor) produit par les monocytes potentialise le phénomène d'adhésion en augmentant le nombre des récepteurs endothéliaux (E-LAM1 : Leucocyte Adhesion Molecule) et stimule la réponse inflammatoire en amplifiant la production d'IL-1 et de PAF et aussi la production d'activité coagulante par l'endothélium.

Figure 4

Très récemment, une étude cas-contrôle a montré une association positive significative entre les taux d'ICAM1 et le risque d'infarctus myocardique (un taux d'ICAM>260 ng/ml est associé à un risque relatif de 1,8 (IC 1,1 à 2,8; p=0,02) (Ridker PM,1998).

- *la translocation des monocytes vers les zones sous endothéliales de l'intima*

Les monocytes migrent à travers les jonctions endothéliales vers l'intima sous l'influence de plusieurs facteurs chimiotactiques : IL1,GM-CSF,MCP1 (Monocytes Chemotactic Protein 1), TNF,IL8. Par la suite les monocytes-macrophages présent dans l'intima ainsi que les cellules musculaires lisses contribuent à attirer de nouveaux monocytes par libération de facteurs chimiotactiques.

- *la formation de stries graisseuses* : par captation des lipides par les macrophages et la transformation en cellules spumeuses.

Les macrophages possèdent 2 types de récepteurs pour internaliser les LDL oxydées :

- récepteurs scavengers
- récepteurs spécifiques de LDL oxydées (Atherosclerosis, 1994)

La captation des LDL oxydées va les transformer en cellules spumeuses.

L'accumulation de ces cellules spumeuses dans l'intima va provoquer la formation de stries graisseuses.

Les macrophages peuvent même oxyder les lipoprotéines qui vont donc auto-aggraver le phénomène.

Les macrophages possèdent en outre un rôle primordial dans le mécanisme fibro-prolifératif en synthétisant de multiples facteurs de croissance et autres substances :

- Platelet Derivative Growth Factor (PDGF)
- IL1
- TNF alpha

Ces stries graisseuses se développent dans les plaques athéromateuses par attraction des cellules musculaires lisses depuis la média, par une prolifération induite par les facteurs de croissance et finalement par la transformation en cellules spumeuses.

Il existe plusieurs phénotypes de cellules musculaires lisses dont :

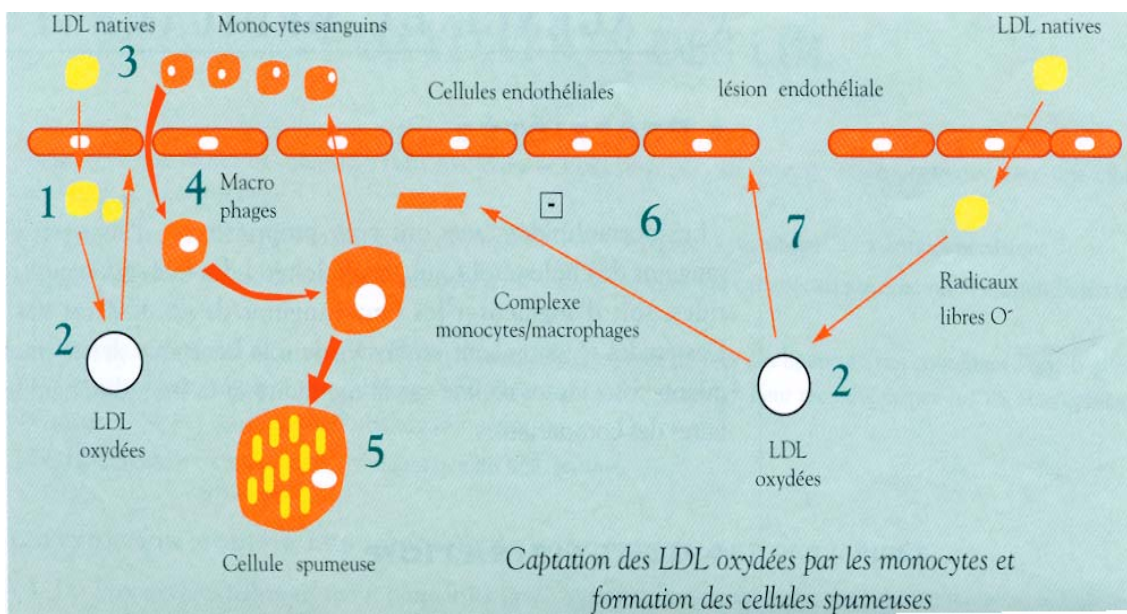
- le *phénotype* « contractile » présent normalement dans la paroi artérielle.
- le *phénotype* « synthétique » présent dans la plaque athéromateuse (Atherosclerosis, 1990). Les cellules musculaires lisses à phénotypes « synthétiques » sont capables d'exprimer des gènes codant pour de nombreux facteurs de croissance et cytokines ; et peuvent répondre aux facteurs de croissance en exprimant les récepteurs appropriés et déterminer le contenu matriciel de la lésion. Le passage du type « synthétique » au type « mitogène » est régulé par deux séries de facteur :
 - Les facteurs favorisant le caractère « mitogène » : PDGF, IL1, FGF (Fibroblaste Growth Factor), TNF alpha, TGF bêta (Transforming Growth Factor).
 - Les facteurs favorisant le caractère « synthétique » : INF alpha, INF bêta, PGE 2 (Prostaglandines E), TGF bêta, Héparinoïde, NO.

théorie des LDL oxydées

L'augmentation des LDL (Low Density Protein) dans la circulation sanguine est un facteur de risque de développement de l'athérosclérose (Brown MS, 1986).

Les LDL natives ne sont pas athérogènes, elles le deviennent par suite de modifications oxydatives (Steinbrecher VP, 1990).

Les LDL natives circulantes pénètrent à travers l'endothélium dans la paroi artérielle où elles entrent en contact avec les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires



lisses.

Figure 5 : Captation des LDL oxydées par les monocytes et formation des cellules spumeuses

Ces cellules sont capables d'oxyder les LDL par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement élucidés et qui mettent très certainement en jeu des systèmes enzymatiques comme la 15-lipoxygénase (Folcik Va, 1995).

L'oxydation des LDL conduit à une modification du contenu chimique de ces particules. Le cholestérol contenu dans les LDL s'oxyde en oxystérols, les acides gras insaturés en lipopéroxydes puis en aldéhydes, les phospholipides se transforment en lysophospholipides (Duriez P.) et l'apolipoprotéine B (apoB) subit une fragmentation.

La fragmentation de l'apoB donne une modification protéinique qui entraîne une non-reconnaissance de la particule oxydée par le récepteur aux LDL qui est présent sur de nombreuses cellules de l'organisme.

Par contre, la fragmentation de l'apoB permet à la lipoprotéine d'être reconnue par le récepteur éboueur (scavenger) présent en particulier sur les macrophages et sur les récepteurs spécifiques aux LDL oxydées.

Les macrophages de l'intima de la paroi artérielle sont capables de capter les LDL oxydées par la voie du récepteur scavenger.

Les LDL oxydées pénètrent dans les macrophages et y sont dégradées.

Les macrophages se chargent en esters de cholestérol et forment les cellules spumeuses. Ces cellules surchargées en lipides donnent naissance à la strie lipidique qui est l'étape initiale de la formation de la plaque athéromateuse.

Les LDL oxydées présentes dans l'intima des artères renforcent, par d'autres mécanismes, le développement de la plaque.

En effet les LDL oxydées exercent un pouvoir chimioattractant des monocytes circulants vers l'intima des artères.

Les monocytes se transforment ensuite en macrophages. Ce pouvoir serait lié en grande partie à la présence de Lysophosphatidylcholine (LPC) dans les LDL oxydées.

Les LDL oxydées induisent l'expression de glycoprotéines de surface ou molécule d'adhésion induisant l'amarrage des monocytes circulants sur les cellules endothéliales permettant ainsi leur recrutement.

Dès que les monocytes adhèrent à la surface, d'autres molécules spécifiques peuvent les attirer et les modifier dans l'espace sub-endothélial: ce sont des protéines chimiotactiques de type I et des « Colony Stimulating Factor » (CSF).

Les LDL oxydées sont également capables d'induire la sécrétion de substances chimiotactiques par les lymphocytes T.

Les LDL oxydées se comportent comme des facteurs antigéniques capables de stimuler un certain nombre de molécules protéiniques dont les cytokines ou des facteurs de croissance. D'autre part, les LDL oxydées exercent un effet cytotoxique vis-à-vis des cellules endothéliales et induisent des lésions de l'endothélium vasculaire qui facilitent l'entrée des LDL et des monocytes dans l'intima de l'artère et l'agrégation plaquettaire. Dans un article récent Russel Ross (Ross R., 1990) associe l'hypothèse de l'oxydation des LDL à l'hypothèse de l'agression endothéliale. Les lipoprotéines modifiées joueraient un rôle clé dans la formation de ces lésions endothéliales.

Ces LDL oxydées seraient toutefois formées par les cellules endothéliales elles même. Les LDL oxydées cytotoxiques agressent les cellules endothéliales, attirant vers elles toujours plus de monocytes et de lymphocytes T qui viennent adhérer à la paroi.

Les facteurs chimiotactiques attirent les leucocytes entre l'endothélium et l'intima sous-jacent. La formation des cellules spumeuses induit également l'expression des gènes des cytokines et l'activation des macrophages.

Ainsi les macrophages expriment l'IL1 (InterLeukine 1) et le TNF (Tumor Necrosis Factor) ; et les lymphocytes T peuvent exprimer l'INF gamma (Interféron). Les macrophages peuvent exprimer les gènes des PDGF A et B (Platelet Derived Growth Factor) ainsi que de nombreuses molécules inflammatoires.

théorie inflammatoire

De plus en plus d'arguments suggèrent l'intervention d'un processus inflammatoire dans la pathogénie à différents stades de l'athérosclérose :

- infiltration par des cellules mononucléées inflammatoires des artères coronaires de patient avec angor instable (série autopsique) présence de monocytes, macrophages, et de lymphocytes T qui adhèrent à la paroi artérielle.
- expression d'antigène d'activation par les lymphocytes T
- augmentation de la CRP (C reactive protéin) (Danesh J, 2000)
- augmentation de la protéine amyloïde A chez les patients avec angor instable (Alexander RW, 1994 et Danesh J, 2000)
- des auto-anticorps anti-LDL oxydées peuvent être présents (Braquet P, 1994)

Des désordres immunitaires et même une transformation cellulaire monoclonale ont été mis en évidence (Wick G, 1995 et Schwartz SM, 1995).

Cette dernière théorie pourrait rassembler les deux hypothèses : celle de l'agression endothéliale et celle de l'oxydation des LDL.

Russel Ross dans une revue générale (Ross R, 1999) rappelle que les lésions initiales de l'athérosclérose, les stries lipidiques qui surviennent dès l'enfance, sont de pures lésions inflammatoires constituées uniquement de macrophages et de lymphocytes T.

De nombreux facteurs peuvent aboutir à une dysfonction endothéliale qui pourrait être la première atteinte du processus de l'athérosclérose (agression primaire endothéliale) :

- l'augmentation et modification des LDL
- les radicaux libres induits par le tabagisme
- l'hypertension artérielle (HTA)
- le diabète
- les altérations génétiques
- l'augmentation des taux plasmatiques d'homocystéine
- les infections à Herpes Simplex Virus ou Chlamydiae pneumoniae
- combinaison de ces ou d'autres facteurs

L'athérosclérose est alors une réponse hautement caractéristique à une ou des agressions non spécifiques.

La dysfonction endothéliale conduit à des réponses compensatoires qui altèrent les propriétés normales de l'endothélium :

- augmentation de l'adhésivité à l'endothélium de leucocytes et de plaquettes
- altération de la perméabilité de l'endothélium
- augmentation des propriétés pro-coagulantes plutôt qu'anticoagulantes de l'endothélium
- formation par l'endothélium de molécules vaso-actives, de cytokines et de facteurs de croissance et si la réponse inflammatoire ne neutralise pas ces agents, ceci peut continuer indéfiniment

La réponse inflammatoire stimule la migration et la prolifération de cellules musculaires lisses pour aboutir à la formation des lésions intermédiaires de l'athérosclérose.

Celles-ci s'accumulent aboutissent au rétrécissement de la lumière vasculaire jusqu'à un certain point où la lumière reste stable : ce phénomène étant « le remodelage vasculaire ».

Le processus inflammatoire persistant résulte dans une augmentation du nombre de macrophages et de lymphocytes qui émigrent du sang et se multiplient dans la lésion. Leur activation conduit au relargage d'enzymes hydrolytiques, de cytokines, de chemokines, et de facteurs de croissance qui vont provoquer des dommages et peuvent conduire à une nécrose focale.

Des lymphocytes T activés peuvent stimuler la production de métalloprotéinases (MMP) par les macrophages, lesquelles promeuvent l'instabilité de la plaque et en outre une réponse immune.

La rupture de la plaque s'accompagne d'une irruption et d'une activation des macrophages et aux phénomènes d'apoptose.

L'accumulation des macrophages s'accompagne d'une élévation de la CRP et du fibrinogène.

Ces modifications peuvent alors être accompagnées par la production de facteur tissulaire pro-coagulant et d'autres facteurs hémostatiques, et augmentent la possibilité d'une thrombose.

théorie infectieuse

En 1983, deux groupes de chercheurs ont trouvé que les patients séropositifs pour la CMV avaient un risque élevé de développer une maladie coronaire. En 1988, un lien similaire était trouvé avec *Chlamydia pneumoniae*, suivi en 1994 par *Helicobacter pylori*.

Dianesh J a publié une revue générale sur le rôle possible d'agents infectieux viraux et microbiens dans la genèse de l'athérosclérose (Danesh J, 1997).

Le rôle des agents viraux (*herpes simplex virus*, *cytomégalo virus*) reste à ce jour hypothétique devant des arguments essentiellement expérimentaux, alors que les arguments clinico-anatomiques restent faibles (la séropositivité à CMV est plus fréquente chez les patients athéromateux avec un odd-ratio à 2 mais les effectifs sont faibles et la méthodologie imparfaite dans les études publiées).

On notera toutefois que le *cytomégalo virus* a un tropisme marqué pour la paroi artérielle (notamment pour les cellules musculaires lisses) et qu'il a été incriminé dans la resténose coronarienne post-angioplastie : odd-ratio =9 (IC 95% : 1.9-42.4) (Gupta S, 1997) et il peut entraîner des lésions des cellules musculaires lisses sans laisser de trace génétique de son intervention (Hit and Run : Frapper et Filer).

Deux bactéries sont en première ligne des agents bactériens susceptibles d'entraîner des lésions artérielles: *Chlamydiae pneumoniae* et *Helicobacter Pylori*. Pour cette dernière, les arguments séro-épidémiologiques sont très faibles.

Les arguments pour une causalité entre l'infection à *Chlamydia pneumoniae* et l'athéromatose sont :

- 18 études séro-épidémiologiques, de qualité inégale, mais concordantes pour une association entre sérodiagnostic positif à *Chlamydiae pneumoniae* et athérosclérose (avec un odd-ratio égal ou supérieur à 2)
- 13 études histologiques de détection ont conclu à la positivité dans 52% des 495 lésions examinées contre seulement 5% dans 118 artères saines. (odd-ratio=10- IC 95% = 5 à 22)
- 2 essais thérapeutiques pilotes ont montré le bénéfice de l'utilisation d'un macrolide dans la maladie coronarienne. (Gupta S, 1997) (Gurfinkel E, 1997)

Une analyse (Roivainen M, 2000) des taux de CRP et des séropositivités *Herpès simplex(HSV)*, *adénovirus*, *entérovirus*, *Cytomégalovirus(CMV)*, *Chlamydia pneumoniae* et *Helicobacter pylori* a été réalisée chez 241 paires de cas-contrôles issues de l'Helsinki Heart Study. Les odd-ratio de risque de présenter un événement coronarien sont significativement élevés chez les sujets ayant des taux élevés de CRP et d'anticorps anti *HSV* (25.44, 2.94 à 220.3) ou d'anticorps anti-*chlamydia* (5.40 , 2.35 à 12.43) et peu ou pas significatifs si les taux de CRP sont bas.

Toutefois, l'analyse cas-contrôle d'une étude prospective de cohorte anglaise n'a pas montré d'association significative entre infection à *chlamydia pneumoniae* et événement coronarien.

Dans cette étude, parmi les 5661 hommes de 40 à 59 ans en 1978-1980, 496 ont eu un événement coronarien (décès de cause coronarienne ou infarctus non fatal) et 989 n'ont pas développé de pathologie coronarienne.

Entre ces 2 derniers groupes de patients, l'odd-ratio pour une atteinte coronarienne selon la séropositivité des IgG anti-*chlamydia pneumoniae* est de 1.22 (0.82 à 1.82) après ajustement des autres variables, donc non significatif.

Par ailleurs dans le même article, l'auteur (Danesh J, 2000) a agrégé cette cohorte avec 14 autres études prospectives pour réaliser une méta-analyse qui montre que l'odd-ratio est à 1.15 (0.97 à 1.36) et ne semble donc pas en faveur de l'imputabilité de *chlamydia pneumoniae* dans le processus d'athérosclérose.

L'association entre infections et maladie coronarienne est donc controversée et l'existence d'une inflammation paraît médier le rôle des agents infectieux dans l'athérosclérose.

Les mécanismes par lesquels l'infection peut conduire à l'athérosclérose sont décrits dans le schéma ci-dessous : (tiré de *Circulation*, 1999 ; 100 : 331)

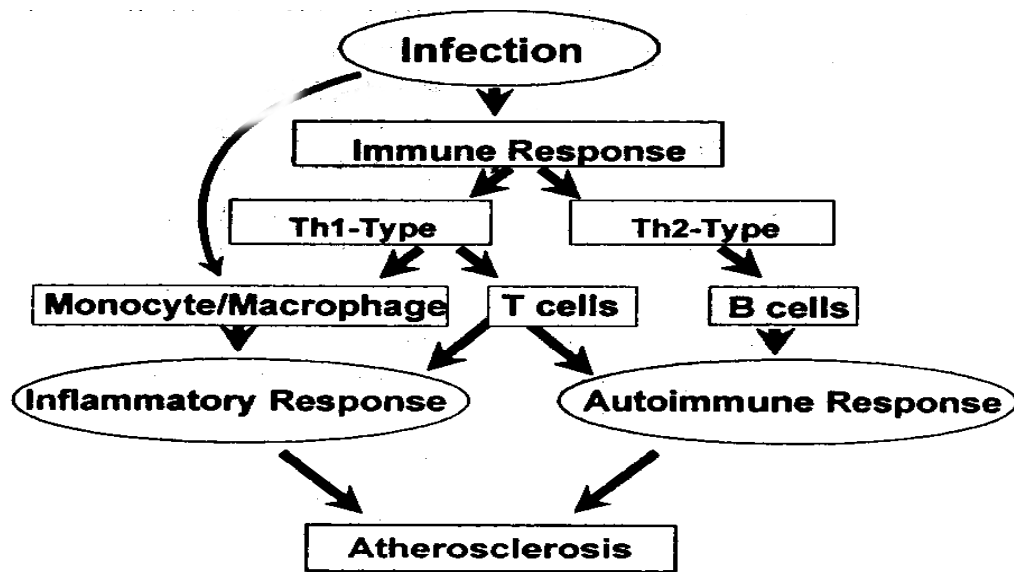


Figure 6

- Durant une infection aiguë, le CMV produit plusieurs protéines intermédiaires (PI) qui peuvent être impliquées dans le processus d'athérosclérose :
 - PI-72 qui induit les récepteurs scavengers pour le LDL-Cholestérol favorisant ainsi la formation de cellules spumeuses
 - PI-84 qui bloquent l'action de p53 qui prévient l'apoptose et promouvant ainsi l'hyper production de clones de cellules musculaires lisses
- Une autre protéine clé US-28 permet aux cellules endothéliales et aux macrophages infectés d'attirer les macrophages, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes. Cette protéine agit comme un récepteur chemokines pour MCP-1 et RANTES. Ces macrophages attirés peuvent porter *Chlamydia pneumoniae* et agir tel un 'cheval de Troie' pour entrer dans les parois artérielles et se multiplier, en incorporant de plus en plus de LDL-Cholestérol.
- Le CMV peut aussi activer plusieurs gènes hôtes tels que TNF α B aboutissant à un état pro-coagulant et à la production de cytokines inflammatoires et d'IL-6.
- *Chlamydia pneumoniae* contient de grandes quantités de Heart Shock Protein-60 (HSP-60) qui a une forte analogie avec l'HSP-60 humaine. L'HSP-60 peut induire une réponse immunologique et cytotoxique.

Physiopathologie de la plaque compliquée

La majorité des événements cliniques et notamment coronariens surviennent sur des lésions modérées ou légères (moins de 70% de sténose) qui progressent brutalement vers une obstruction sévère (Ambrose JA, 1988).

Les lésions « coupables » présentent les modifications histologiques suivantes :

1. Une plaque fibreuse, fissurée et ulcérée. (Richardson PD, 1989). Cette fissuration met à nu le sous-endothélium riche en collagène puissant stimulant de l'agrégation plaquettaire et un facteur tissulaire (la thromboplastine) qui déclenche la coagulation. (Denning SM, 1995).
2. Un thrombus mural adhère à l'endroit de la fissure (Davies MJ, 1993)
3. Saignement au niveau du dépôt lipidique (Richardson PD, 1989)
4. Obstruction artérielle sévère due à un agrégat comprenant une extension de la plaque et un thrombus.

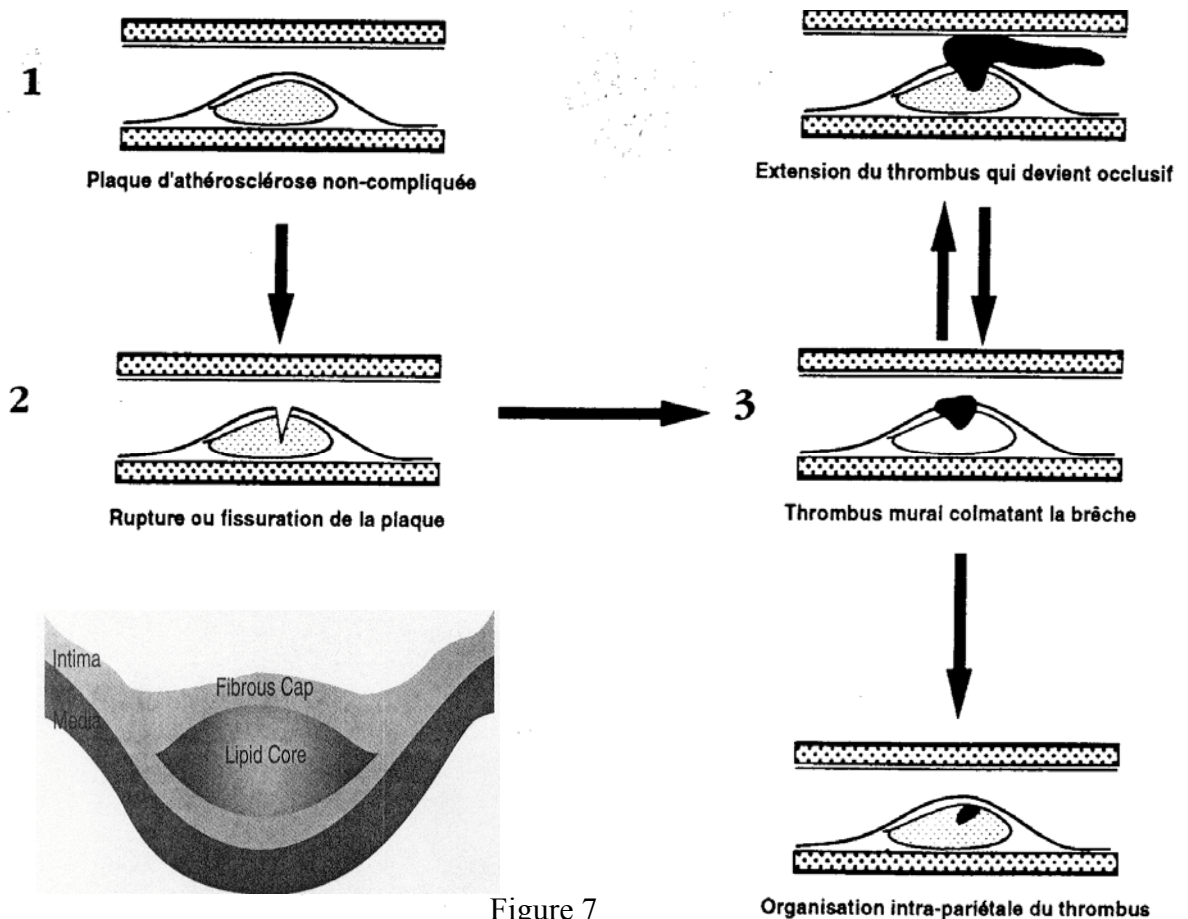


Figure 7

Lorsque le thrombus n'est que partiellement occlusif, il peut être recouvert d'un néo-endothélium cicatrisant la brèche pariétale et contribuant à la progression de la plaque athéroscléreuse par incorporation du thrombus à la paroi.

Ce processus peut n'avoir aucune conséquence clinique.

La thrombose artérielle peut également se détacher et emboliser dans la circulation d'aval, processus souvent impliqué dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Des embolies peuvent être constituées de matériel athéromateux réalisant le tableau classique d'embolies de cholestérol au niveau des membres inférieurs (orteil bleu).

Le risque de rupture dépend plus de la composition de la plaque que de sa taille. Les plaques les plus fragiles sont les plaques riches en lipides extra cellulaires et en cellules spumeuses sous une capsule fibreuse amincie. La rupture survient le plus souvent à la périphérie de la chape fibreuse, c'est-à-dire à la jonction de la zone intimale normale .

Les chapes qui se rompent sont moins riches en cellules musculaires lisses, en collagène, en glycosaminoglycanes et sont donc moins résistantes aux forces de tension ; en revanche, elles sont riches en cellules spumeuses macrophagiques qui, sous forme activée, peuvent dégrader les matrices extra cellulaires (par phagocytose ou par sécrétion d'enzymes protéolytiques : métalloprotéinase et activateur du plasminogène) prédisposant ainsi la lésion à la rupture.

Les plaques coronaires sont constamment agressées par des forces mécaniques et hémodynamiques qui peuvent précipiter ou déclencher une rupture de la plaque vulnérable (Muller JE, 1994).

Toutefois la rupture de la chape fibreuse est liée à la colonisation par des lymphocytes CD 3 (Cluster de différenciation) qui entraîne la diminution de synthèse de la matrice extra cellulaire (collagène de type 4 et 5, élastine, protéoglycanes).

L'INF gamma est inhibé , réduisant ainsi le matériel extra cellulaire.

Certaines métalloprotéinases de la matrice (MMP) contenues dans les macrophages et les cellules musculaires lisses ont une augmentation de leur activité entraînant une liquéfaction de la matrice (collagénase interstitielle de type MMP1, gélatinase A de type MMP2).

Il semble que l'enzyme la plus spécifique responsable de la rupture de la plaque soit la MMP9.

L'athérosclérose reste un mystère étiologique

Quelle est la nature des agressions qui allument et entretiennent l'inflammation athéroscléreuse chronique dont les réveils rythment les complications des plaques ?

Aucune hypothèse ne permet encore d'explication complète : agressions métaboliques comme l'hypercholestérolémie ou le diabète ; agressions mécaniques comme l'hypertension artérielle ; agressions toxiques comme le tabac ; influences nutritionnelles comme le régime riche en graisses ou en cholestérol favorisant l'agression lipidique, ou régime pauvre en composants alimentaires s'opposant aux comportements thrombogènes des plaquettes (huiles marines n-3) ou aux phénomènes radicalaires pro-inflammatoires (vitamines anti-oxydantes A, E, C), ou encore

s'opposant à la formation de métabolites toxiques comme l'homocystéine (vitamine B6 et Folates).

Les cellules musculaires des plaques sont groupées en foyers où elles ont toutes la même composition génomique. De ce constat, l'hypothèse monoclonale propose que l'athérosclérose soit liée à une prolifération tumorale autonome de type léiomyomateux, consécutive à une transformation (mutation) cellulaire.

L'intervention de réactions auto-immunes dirigées contre des composants des plaques est étayée par certaines observations et caricaturée par la maladie coronaire allo-immune des greffons cardiaques. Des arguments expérimentaux, séro-épidémiologiques ou anatomo-pathologiques sont à l'origine de l'explication infectieuse de l'athérosclérose.

L'athérosclérose reste une maladie à mieux comprendre pour mieux la prévenir.

ALIMENTATION ET ATHEROSCLEROSE

ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Communément, le rôle de l'alimentation dans l'athérosclérose et la prévention cardiovasculaire est envisagé le plus souvent à l'âge adulte, parfois dès l'enfance, mais rarement au stade fœtal.

Pourtant, les troubles de la nutrition fœtale sont considérés actuellement comme associé à un haut risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 chez les adultes.

Maladies cardiovasculaires, nutrition fœtale et du nourrisson

Trois études anglaises indiquent qu'un retard de croissance in utero et durant la toute petite enfance était associé à une augmentation du taux de mortalité cardiovasculaire chez les adultes.

Il s'agit de l'étude SHEFFIELD (Barker DJP, 1993) qui a montré chez 1586 hommes nés entre 1907 et 1925 qu'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire était liée avec la diminution du poids, du périmètre crânien et de l'index pondéral (poids/ taille) à la naissance de ces sujets.

L'autre étude était menée chez 5654 hommes nés à HERTFORDSHIRE entre 1911 et 1930 : le taux de mortalité cardiovasculaire était trois fois plus élevé chez ceux pesant, 8,2 kg ou moins à un an par rapport à ceux qui pesait 12,3 kg ou plus au même âge (Barker DJP, 1989).

Cette augmentation de la mortalité cardiovasculaire est associée à l'augmentation de la prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire connus :

- l'hypertension artérielle
- l'hyperglycémie
- l'hyper-insulinisme
- l'hyper-fibrinogénémie
- l'élévation du facteur VII
- l'augmentation de l'apolipoprotéine B.

La troisième étude réalisée à SHEFFIELD en Grande-Bretagne a concerné 322 hommes et femmes nés entre 1922 et 1926 :

181 d'entre eux ont bénéficié d'un écho-doppler carotidien et 186 d'une mesure de l'index artériel bras-cheville pour indiquer l'existence d'une artérite des membres inférieurs. Le risque de sténose carotidienne était plus grand chez ceux pesant 2 kg950 ou moins à la naissance par rapport à ceux pesant 3,400 kg ou plus à la naissance (odd-ratio : 5,3 I C 95% : 2 - 14)

Concernant l'artérite des membres inférieurs il n'y avait pas de relation significative avec le poids de naissance (Martyn C, 1998).

Le mécanisme semble médié par la sous nutrition pendant la grossesse entraînant des modifications du placenta qui peut être soit petit soit hypertrophié .

Ces données doivent inciter à rester très prudent dans les modifications diététiques proposées aux populations ainsi qu'aux individus en tenant compte de leurs besoins physiologiques en fonction des statuts de la vie .

Maladies cardio-vasculaires et alimentation de l'enfant

L'alimentation chez les jeunes enfants en-dessous de deux ans est habituellement riche en graisses alimentaires du fait d'une alimentation lactée , que ce soit par un allaitement maternel ou par l'allaitement artificiel. Cet apport de graisses est essentiellement sous forme d'acides gras saturés. Par ailleurs durant la petite enfance des lésions précoces d'athérosclérose ont été retrouvées dans les artères coronaires de bébés.

Toutefois, la fréquence avec laquelle ces stries lipidiques apparaissent dans l'enfance est équivalente parmi les populations avec taux élevé ou taux bas de maladie coronaire.

Il ne semble donc pas nécessaire de chercher à diminuer le cholestérol plasmatique jusqu'à l'adolescence excepté dans des familles à risque d'hypercholestérolémie majeure ou de maladie coronarienne précoce (Truswell AS, 1995).

Maladies cardio-vasculaires et alimentation de l'adulte

De nombreux travaux épidémiologiques et expérimentaux mettent en lumière le rôle de la nutrition dans la survenue de l'athérosclérose.

À côté des aspects quantitatifs de l'alimentation lipidique (qui sont peut-être un phénomène mineur dans l'athérogénèse) les points d'impact des facteurs nutritionnels sur le plan physiopathologique sont multiples et complexes :

- l'excès d'acides gras saturés, l'excès de cholestérol alimentaire, le défaut d'acide gras poly-insaturés ou mono-insaturés, de certaines fibres alimentaires, de protéine végétale peuvent entraîner une élévation de lipoprotéines athérogènes.
- le déficit en vitamine C, béta-carotène, vitamine A, vitamine E, sélénium, poly-phénol et flavonoïdes contribuent à accroître les phénomènes de peroxydation des lipoprotéines.
- l'excès de glucides simples, d'alcool, de lipides poly-insaturés n - 6, ou les défauts d'acides mono-insaturé, d'acides gras poly-insaturé n - 3 contribuent à la baisse des lipoprotéines protectrices (HDL2 et LpA1)
- **l'obésité viscérale contribue à de nombreuses anomalies au potentiel très athérogène : baisse des HDL, hypertriglycémies, diminution de la fibrinolyse, modification des LDL qui sont denses et petites.**
- l'équilibre de certains acides gras est essentiel dans les processus d'agrégation plaquettaire et de fibrinolyse: acide di-homo-gamma-linolénique, acide arachidonique, EPA et DHA.

Maladies cardio-vasculaires et génétique

Par ailleurs, l'influence des gènes sur les effets de l'alimentation est mis en évidence depuis quelque temps.

- *Le génotype de l'apoprotéine E*: Les enfants ayant un génotype $\epsilon 4$ ont une élévation plus précoce et plus important du cholestérol sanguin lors de l'allaitement maternelle par rapport aux enfants $\epsilon 3$ ou $\epsilon 2$ (Kallio JT, 1997).
- *Les polymorphismes tels que ceux du cluster Apo A1-CIII-AIV* (Oppert JM, 1992) ou de la lipoprotéine-lipase (Jemma R, 1995) entraînent une augmentation des taux de triglycérides chez les obèses en régime spontané.
- *Le gène de la CETP (Cholestérol Ester Transfert Protein)* module l'effet de la consommation de l'alcool sur le HDL-cholestérol et le risque d'infarctus du myocarde: un variant du gène est associé à une augmentation de HDL-cholestérol et une diminution du risque coronarien uniquement chez les consommateurs d'alcool (ECTIM Fumeron F).
- *Le génotype de l'apoprotéine E* modifie aussi la réponse lipidique aux variations des apports alimentaires en graisses et en cholestérol des sujets modérément hypercholestérolémiques : la réponse est plus importante chez les sujets ayant un génotype $\epsilon 4/4$ (une augmentation modérée du cholestérol alimentaire résulte en une augmentation du cholestérol sanguin de 10% chez eux) (Sarkinen E, 1998)

Jump et Clarke (Jump DB, 1999) ont décrit les mécanismes et les effets de la régulation des gènes par les Acides Gras.

L'athérosclérose est un phénomène complexe impliquant l'atteinte de la paroi vasculaire et conduisant à une infiltration par les macrophages, la formation de stries lipidiques, et à une hypertrophie des cellules musculaires lisses.

Des résultats récents suggèrent que les PPAR γ , NF κ B et la génération de métabolites d'acides gras oxydés pourrait être importante pour la progression ou l'arrêt de l'athérosclérose.

Les lésions d'athérosclérose et les monocytes humains exposés aux LDL oxydées expriment Peroxisom Proliferator-Activated Receptor (PPAR).

L'activation du ligand des hétéro dimères PPAR γ /RXR α induisent la différenciation des monocytes et promeuvent la captation des LDL oxydées par la stimulation des récepteurs scavengers tels que CD36.

L'activation des PPAR γ par les Thiazolidines diones (nouvelle classe médicamenteuse) supprime l'induction de la nitric oxide synthase et de cytokines en interférant avec les facteurs de transcription requis pour l'induction de cytokines.

Les AG poly insaturés n-3 suppriment la production de VCAM-1 par les cellules endothéliales en culture. Ils inhibent aussi l'activité des Cyclo-Oxygénases 1 et 2.

Le niveau des acides gras n-6 et n-3 dans le pool phospholipidique pourraient influencer la génération de médiateurs de PPAR γ générés localement. Les éicosanoïdes, les cytokines et les molécules d'adhésion apparaissent pouvoir affecter la différenciation cellulaire.

QUE NOUS ONT APPRIS LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ?

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une relation entre la consommation de certains facteurs alimentaires et l'incidence des maladies coronariennes.

Ainsi, ont été identifiés les facteurs diététiques suivants : les facteurs promoteurs d'athérombose et les facteurs protecteurs.

Les facteurs promoteurs d'athérombose

L'apport énergétique total sous forme de graisses

Il y a une association positive et significative entre les apports totaux en graisse alimentaire et le risque de maladies coronariennes quel que soit le type d'acides gras (Keys A, 1980 ; Stallone RA, 1983 ; Posner BM, 1991 ; Posner BM, 1991).

le cholestérol alimentaire

Savoir si des apports excessifs de cholestérol étaient une cause importante d'athérosclérose humaine a été un point de débat de longue date. Il y a quelques évidences pour impliquer une alimentation riche en cholestérol dans les études citées plus haut (Shekelle RB, 1981 ; Kushi LH, 1985 ; Mac Jee DL, 1984 ; Kromhout B, 1984) et en outre, la consommation moyenne de cholestérol est corrélée avec la mortalité coronarienne.

Toutefois, on retiendra que les apports d'acides gras saturés et de cholestérol alimentaire sont étroitement corrélés dans les populations étudiées et qu'il est difficile de distinguer clairement les effets indépendants de chacun de ces deux facteurs.

La réponse de la cholestérolémie des individus soumis à des apports variés de cholestérol alimentaire est très variable.

Malgré cela, les recommandations diététiques préconisent de réduire la consommation de cholestérol à moins de 300 milligrammes/jour et donc la consommation d'œufs (213 mg de cholestérol /œuf).

Un article récent a examiné la relation entre la consommation d'œufs et le risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral dans deux cohortes d'hommes et de femmes (Hu FB, 1999) : le Health Professionals Follow-up Study et la Nurses' Health Study. Aucune relation n'a été retrouvée dans ces deux cohortes entre maladies cardio-vasculaires et consommation d'œufs ; excepté chez les sujets diabétiques qui consomment au moins un œuf par jour (RR= 2.02 (IC 95% : 1.05-3.87 p=0.04) chez les hommes, RR= 1.49 (IC 95% : 0.88-2.52 p=0.008) chez les femmes).

Ces études concernaient les aspects quantitatifs des apports alimentaires de graisses et de cholestérol mais pas de leurs aspects qualitatifs.

Depuis l'étude des sept pays de Keys, on s'est intéressé aux aspects qualitatifs des graisses :

les acides gras saturés (AGS)

Les acides gras saturés sont associés à des taux élevés de cholestérol sanguin et de maladie coronarienne. La consommation d'acides gras saturés est corrélée avec la mortalité totale et coronarienne à 15 ans (Keys A, 1985).

Ce fait a été confirmé dans de nombreux autres études (Kagan A, 1974 ; Shekelle RB, 1981 ; Kushi LH, 1985 ; Mac Jee DM, 1984 ; Kroumhout D, 1984 ; Toor M, 1957 ; Prior I, 1981).

Une des causes possibles entre l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire et la consommation d'acides gras saturés est l'augmentation de la cholestérolémie totale.

Toutefois, tous les acides gras saturés n'entraînent pas de manière équivalente une hypercholestérolémie. Ainsi, les alimentations riches en C18 : 0 (acide stéarique), en acides gras saturés à chaîne moyenne courte (C:10 et en-dessous) n'entraînent pas d'élévation de la cholestérolémie.

Par contre, les acides gras saturés considérés comme athérogènes sont le C 12 : 0 (acide laurique), le C 16 : 0 (acide palmitique) et surtout le de C14 : 0 (acide myristique) (Bonamone A, 1988 ; Keys A, 1965).

Dans l'étude de Framingham (Posner BM, 1991), les apports relatifs d'acides gras saturés sont marginalement associés avec le risque de maladies coronariennes (RR négatif :- 0,78 (IC 95 pour cent : 0, 61 - 1, 00)) chez les sujets masculins âgés de 45 à 55 ans mais pas chez des sujets plus âgés.

les isomères trans des acides gras poly-insaturés (AGPI)

A l'état naturel, les acides gras insaturés naturels sont sauf exception sous forme cis. Les isomères trans des acides gras poly-insaturés ont une forme presque droite et des propriétés chimiques différentes.

Les acides gras trans ne représentent qu'une faible proportion de l'alimentation en graisse : par exemple 1% des graisses dans le poulet, et 3% dans le bœuf.

A l'origine, les techniques d'hydrogénation des huiles pour la fabrication de margarine ne produisaient aucune proportion d'acides trans puisque tous les acides gras insaturés étaient transformés en acides gras saturés.

La sophistication de la technique d'hydrogénation a entraîné une augmentation de la production de margarine avec une transformation des acides gras insaturés en acides gras saturés en faible quantité, et en grande quantité des acides gras mono-insaturés en partie sous forme -cis et pour une autre partie sous forme-trans.

Les acides gras trans se comportent comme des acides gras saturés sur le plan nutritionnel.

Une grande étude épidémiologique (la NURSES HEALTH STUDY comportant 121.700 femmes) a montré une association significative de la consommation d'isomères trans avec le risque de maladies coronariennes, indépendamment de tous les autres facteurs de risque.

Les isomères trans ont été retrouvés dans différents aliments : margarine, biscuit, gâteau, pain blanc (Willette WC, 1993).

Deux autres vastes études prospectives sont concordantes (Ascherio A, 1996 ; Pietinen P, 1997) : le risque relatif de maladie coronarienne associé avec une augmentation de 2% des isomères trans est de 1,14 à 1,93. Dans la Health Nurses' Study, il a été évalué que le remplacement de 2% des apports énergétiques en isomères trans par des isomères cis est associé à une diminution du risque coronarien de 53%.

Une autre étude a mesuré le contenu adipeux en acides gras trans par biopsie chez 671 hommes avec infarctus myocardique âgés de soixante-dix ans ou moins et 717 sujets contrôles. Dans cette étude il n'a pas été retrouvé de différence significative du contenu en acide élaïdique (principal acides gras trans) mais les sujets étaient européens ou israéliens et la consommation d'acides gras trans dans cette population est beaucoup plus faible qu'aux États-Unis (Aro A, 1995).

Une étude similaire a mesuré les concentrations d'acides gras trans du tissu adipeux de soixante-six personnes décédées de mort subite cardiaque et de 286 sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe. Dans cette étude il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes (Roberts PL, 1995).

l'obésité

L'obésité est un facteur de risque indépendant de même que la prise de poids d'après l'étude de suivi de Framingham (Hubert HB, 1983). La prise pondérale résulte d'une balance énergétique positive dont l'origine est multifactorielle.

Parmi les causes nutritionnelles d'excès pondéral, on retrouve, les excès d'apports lipidiques (majorant la densité énergétique de l'alimentation) et aussi l'alimentation à charge glycémique élevée (qui est le quotient Index Glycémique moyen X quantité glucidique des apports alimentaires).

le rapport Glucides/Lipides alimentaires

Les glucides sont des éléments nutritionnels contenant de l'énergie. Ce terme vient du mot grec qui veut dire « doux ».

Ils ont tous une saveur sucrée plus ou moins intense. C'est pourquoi ils sont souvent baptisés « sucres ».

Ils sont constitués d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène réunis en une ou plusieurs molécules.

D'où leur autre nom : « hydrates de carbone ». Ce terme est tombé en désuétude. 1 g de glucides fournit 4 calories.

L'organisme possède une petite réserve de 300 g environ de glucides stockés sous forme de glycogène dans le foie et les muscles. Elle est insuffisante pour assurer l'énergie de toute une journée.

C'est pourquoi l'alimentation doit en apporter à chaque repas. La moitié des calories quotidiennes doit être fournie par les glucides.

Tous les glucides sont dégradés au cours de la digestion en glucose, le plus simple de tous les glucides.

Le glucose est le carburant de toutes les cellules du corps. Elles en ont besoin en permanence.

Les glucides, aussi appelés « hydrates de carbone » dans le passé, sont souvent baptisés « sucres », ce qui prête à confusion.

Ils fournissent l'essentiel de l'énergie dont nous avons besoin. Ils sont formés d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène réunis en une ou deux ou plusieurs molécules attachées les unes aux autres.

Glucides simples et complexes, index glycémique :

Selon la nature du glucide, la dégradation en glucose se fait plus ou moins vite. Les modifications de la glycémie (taux du sucre dans le sang) dépendent de la rapidité ou non de cette transformation.

On distingue :

- les glucides simples :
 - composés d'une seule molécule. Ce sont :
 - le glucose ;
 - le fructose (principal sucre des fruits) ;
 - le galactose ;
 - ou de deux molécules. Ce sont :
 - le saccharose ([sucre](#) pur) ;
 - le lactose, glucide du lait.

Ces glucides simples ont pendant longtemps été appelés « glucides rapides ».

- les glucides complexes :
 - Ils sont formés d'une chaîne plus ou moins longue de molécules de glucose. Ce sont :
 - les amidons des [céréales](#) et des [pommes de terre](#) ;
 - le glycogène qui se trouve dans certains produits animaux (et dans le corps humain).

Ces glucides complexes sont encore nommés « glucides lents » ou même « sucres lents », terme actuellement à la mode.

- l'index glycémique :

Après l'absorption d'un aliment riche en glucides, la glycémie (taux du glucose dans le sang) s'élève. En même temps, de l'insuline est fabriquée par le pancréas.

L'index glycémique est la mesure de l'importance et de la rapidité de cette élévation.

Un glucide qui passe vite dans le sang a un index glycémique élevé. Quand il met du temps, son index glycémique est plus bas. Ce concept d'index glycémique est fréquemment utilisé par les nutritionnistes et les diabétologues. Il a remis en question la précédente classification des glucides « rapides » et « lents ». On a longtemps pensé que les glucides « rapides » :

- passaient plus vite dans le sang et augmentaient la glycémie
- suscitaient ainsi une sécrétion d'insuline plus rapide et plus importante
- cette sécrétion d'insuline faisait alors baisser la glycémie
- cette hypoglycémie dite « réactionnelle » déclenchait une fringale due au besoin de sucre

La mesure systématique de l'index glycémique a montré que certains glucides simples, comme le fructose, sont lentement absorbés (d'où un index glycémique bas) alors que certains glucides complexes élèvent brutalement le taux de glucose sanguin.

Ainsi le [sucre](#) (en morceaux ou en poudre) qui est du saccharose composé d'une molécule de fructose et d'une de glucose a un index glycémique plus bas que celui de la baguette de [pain](#) fabriqué avec une farine très purifiée. L'index glycémique d'un aliment dépend de :

- la nature de ses glucides (simples ou complexes)
- la proportion et de la nature de l'amidon
- la présence de lipides, de fibres
- sa nature physique : solide ou liquide
- des traitements subis : plus il est réduit en fines particules (flocons de purée par exemple), plus il peut générer un index glycémique haut

Ainsi les [céréales de petit déjeuner](#) ont un indice glycémique élevé : elles augmentent donc brutalement la glycémie après le petit déjeuner. Mais si elles sont consommées avec du lait ou un yaourt, cet index est abaissé.

L'index glycémique varie avec la nature du repas, puisque tous les aliments se mélangent dans l'estomac.

Tableau 3

Aliments	Index Glycémique		
	bas	moyen	élevé
Glucose (référence)			100
Sucres et produits sucrés	Fructose : 23	Saccharose : 65	Miel : 73

	Chocolat : 49		
Céréales petit déjeuner	Céréales aux fibres : 30	Porridge : 61	Céréales courantes : 84 à 77
Produits laitiers	Yaourt : 14 à 33 Lait : 27 à 32	Crème glacée : 50 à 61	
Pains	Pain au son / céréales : 45	Pain de seigle : 50	Baguette : 95 Pain complet : 77
Fruits	Cerise : 22 Pamplemousse : 25 Pêche 28 Pomme /Poire : 36 Orange, raisin : 43	Banane 53 Mangue : 55 Ananas : 66	Pastèque : 72
Céréales	Pâtes : 32 à 47	Riz : 55 à 59 Couscous : 65	
Légumes	Petits pois : 48	Pomme de terre : 54 à 62 Carotte : 71	Pomme de terre frites : 75 Pomme de terre flocons : 83
Légumineuses	Soja : 18 Haricot sec : 27 à 38		Fève : 79

Les associations d'aliments interviennent dans les variations des index glycémiques : les [fibres](#) et les [lipides](#) ralentissent la digestion, donc les glucides passent moins vite dans le sang.

Selon son environnement culinaire, digestif, un même aliment peut avoir un index glycémique différent.

En nutrition humaine, tant du point de vue épidémiologique que clinique, la balance des apports énergétiques se fait toujours entre glucides et lipides, les protides restant toujours stables. Lorsque les glucides augmentent, les lipides baissent en pourcentage (ce qui peut être différent en valeur absolue), à apport énergétique égal. Etudier l'un revient à considérer le rôle de l'autre. Ce sont des variables dépendantes.

Mécanismes possibles d'influence du rapport Glucides/Lipides et Athérosclérose

- Impact sur le poids

Un excès de lipides n'est que peu oxydé, les capacités d'oxydation étant limitées pour les graisses et la capacité de stockage des graisses sont immenses.

A l'inverse, un excès d'apport de glucides est oxydé proportionnellement à l'apport glucidique, mais il induit une diminution de l'oxydation des lipides.

La capacité de stockage des glucides est limitée sous forme de glycogène hépatique et musculaire.

Le stockage des lipides survient quand le rapport glucides/lipides en % est <1 , à condition que les apports énergétiques dépassent les dépenses.

Cliniquement, la lipogénèse à partir des glucides est indirectement due à l'inhibition de l'oxydation des lipides.

Récemment, il a été démontré que la nature glucidique ou lipidique d'une alimentation hyper énergétique (+40% au-delà des besoins habituels pendant 4 semaines) influence directement la composition corporelle. Chez l'homme sain, un régime riche en lipides entraîne une augmentation de la masse grasse alors qu'elle diminue sous régime riche en glucides. Cela n'est pas identique chez la femme (Baba NH, 1999).

De nombreuses études épidémiologiques sont en faveur du rôle néfaste des apports lipidiques et bénéfiques des apports glucidiques sur la genèse et l'entretien de l'obésité.

- Impact sur l'insulino-résistance et la tolérance glucidique

L'insulino-résistance est associée à l'afflux d'acides gras libres au niveau hépatique (provenant du tissu adipeux viscéral) et musculaire (provenant du tissu adipeux périphérique).

Ces AG libres, conséquence de la prise de poids et de l'adiposité viscérale, seraient responsables de l'insulino-résistance d'après Björntorp (Björntorp P, 1994).

Les études épidémiologiques ont montré une relation entre alimentation riche en lipides notamment en Acides Gras saturés et insulino-résistance mais une alimentation riche en acide stéarique, ou palmitique n'entraînent pas de troubles de la tolérance glucidique ou de l'insulino-sensibilité. Une alimentation privilégiée en AG Mono-Insaturés améliore significativement l'insulino-sensibilité des sujets sains (Kanwu, 1999).

- lipoprotéines et athérosclérose

le rapport glucides/lipides alimentaires aura un impact sur les facteurs de risque lipidiques :

- Triglycérides
L'effet sur les triglycérides est très complexe. Il sera la résultante de plusieurs facteurs intrinsèquement liés :
 - Un régime hyper glucidique notamment en fructose est hypertriglycéridémiant
 - L'adiposité et le surpoids d'une alimentation hyper glucidique est également hypertriglycéridémiant
 - L'apport de fibres, la nature des lipides (oméga 3 et AGMI), des apports de glucides à index glycémique bas, l'activité physique et le contexte métabolique (sujet coronarien, ou diabétique, ou obèse, ou hypertriglycéridémique) influent sur la réponse hypertriglycéridémiant de l'alimentation.
 - Les lipoprotéines riches en triglycérides sont très hétérogènes et leur athérogénicité dépend de leur composition et de leur transformation en LDL petites et denses
 - Les triglycérides augmentent lorsque l'on réduit l'apport lipidique de 15% puis diminuent parallèlement à la perte de poids induite par ce régime.
- HDL Cholestérol
Un régime riche en AGS entraîne une élévation du HDL Cholestérol et à l'inverse, une alimentation riche en glucides et hypolipidique le diminue.
Les glucides à index glycémique bas augmente le HDL Cholestérol.

Les facteurs nutritionnels protecteurs

les acides gras poly-insaturés (AGPI) : oméga 6 (chef de file Acide linoléique)

Des apports très bas d'acides gras poly-insaturés (<5 pour cent des calories totales) sont corrélés à une augmentation de la fréquence des maladies coronariennes dans les populations à haut risque (Nikkari T, 1983 ; Abraham R, 1989).

Une augmentation modeste des apports d'acides gras poly-insaturés notamment d'acide linoléique est associée à une diminution des maladies coronariennes (Shekelle RB, 1981).

Dans l'étude MRFIT (Dolecek TA, 1991) les apports d'acides gras 18:2 oméga 6 ne sont pas corrélés à la mortalité cardiovasculaire.

les acides gras poly-insaturés : oméga 3

Il est difficile de parler d'apport « spécifiques » en acide oméga 3 dans l'alimentation sans les rapprocher de la consommation de poissons des mers froides qui en contiennent de grandes quantités. Le mécanisme de protection coronarienne des apports en poisson « n'est que » plausiblement lié aux acides gras oméga 3.

Aussi les études épidémiologiques citées ici concernent surtout la consommation de poissons qui peuvent aussi apporter d'autres éléments nutritifs favorables (par exemple des oligo-éléments).

L'intérêt pour les AGPI oméga 3 a débuté, en partie, avec l'étude d'observation des esquimaux du Groenland qui ont un taux bas de maladie coronarienne et qui consomment d'importantes quantités d'AGPI oméga 3 du fait d'une alimentation riche en poissons des mers froides (Bang HO, 1980).

Ces données ont été retrouvées dans d'autres populations (Kroumhout D, 1985 ; Shekelle RB, 1985 ; Daviglus ML, 1997 ; Dolecek TA, 1991). Dans ces populations, il était noté une alimentation riche en poissons source d'AGPI à longue chaîne dont les plus importants sont le C 20:5 (EPA ou acide eicosapentanoïque) et le C 22:6 (DHA ou acide docosahexanoïque).

Pourtant deux études ont battu en brèche l'intérêt de la consommation de poisson dans la prévention coronarienne. Ces deux études sont prospectives et on peut raisonnablement penser que la consommation de poissons n'a pas la vertu qu'on en attendait (Asciro A, 1995 ; Morris MC, 1995). (Figure 9)

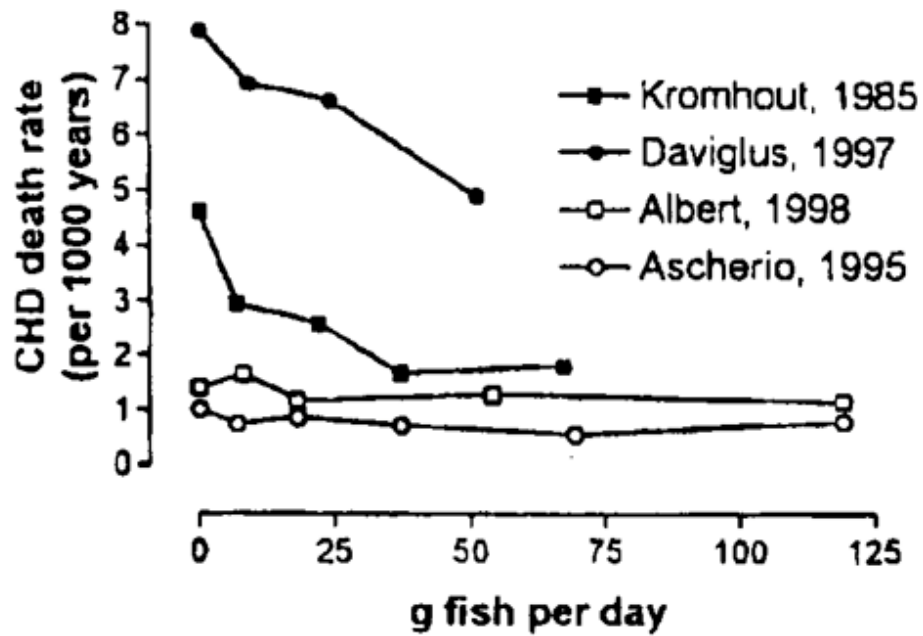
P. Marckman et M. Grønbaek ont fait une revue rétrospective de 11 études de cohortes ayant examiné les liens entre consommation de poissons et mortalité coronarienne.

Cette revue représente une population de 116764 individus suivis (Marckman P, 1999). 4 études ont été jugées de bonne qualité : les 2 plus grandes (respectivement 44895 et 20051 sujets) étaient réalisées dans des populations à faible risque coronarien, et il n'y était retrouvé aucun effet protecteur de la consommation de poissons.

Les 2 autres avaient une plus petite taille d'échantillons (852 et 1822 sujets) et elles incluaient des sujets à haut risque cardiovasculaire.

Les deux études trouvaient une protection coronarienne par la consommation de poissons, suggérant que des apports de 40 à 60 grammes par jour étaient optimaux pour réduire le risque de 40 à 60%.

En conclusion, la consommation de poissons n'est pas protectrice de mortalité coronarienne dans les populations à faible risque, alors qu'une consommation de 40 à 60 g/jour pourrait être bénéfique chez les sujets à haut risque. Ceci est illustré dans la figure suivante :

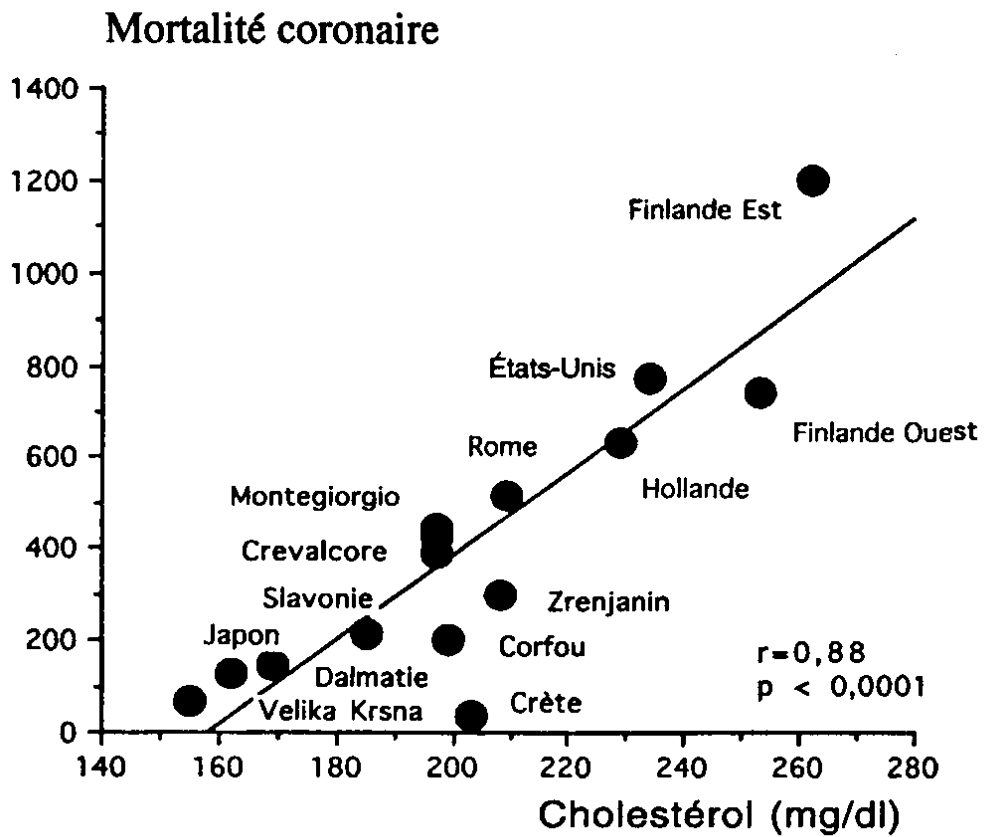


L'alimentation méditerranéenne

L'étude des sept pays de Ansel Keys et poursuivie par Blackburn avait permis d'identifier une population méditerranéenne ayant une plus grande longévité que les autres populations de cette partie du monde, bien que la cholestérolémie des crétois soit équivalente à celle de populations moins bien protégée sur le risque coronarien. Les apports d'AG saturés sont toutefois relativement bas et c'est la première hypothèse avancée pour expliquer cette protection coronarienne (Figures 10 et 11).

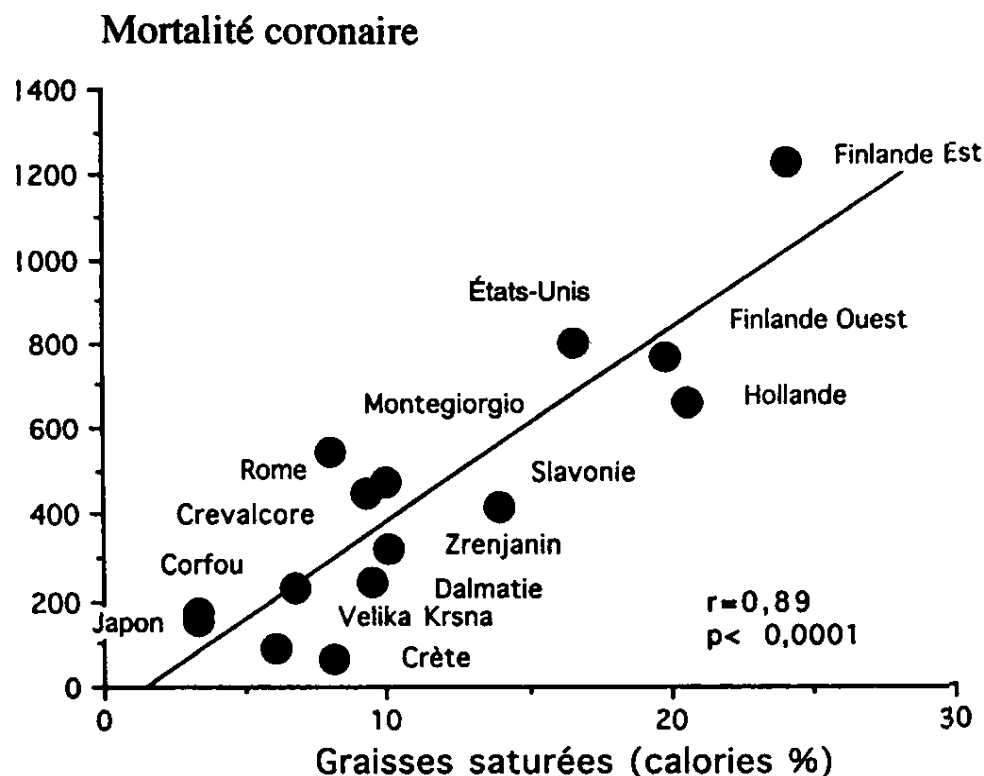
De telles observations sont également rapportées dans d'autres populations comme celle des japonais de l'île Kohama qui ont la plus longue espérance de vie au monde (Kagawa Y, 1982).

Relation cholestérol sérique et mortalité dans l'étude des 7 pays (A. Keys *Prev Med* 1984, 141-154).



Figures 10

Relation mortalité coronaire à 15 ans et consommation de graisses saturées (A. Keys *Am J Epidemiol* 1986, 903-915).



Figures 11

Pourtant, la relation entre apports d'AG saturés et cholestérolémie se retrouve mise en défaut en Crète et il ne s'agissait pas du seul facteur alimentaire « protecteur » dans cette population.

Tableau 4 : Quelles sont les particularités de l'alimentation crétoise ?

	Crétois	Hollandais	Américains
plus de pain	(380 g/j)	(252g/j)	(97g/j)
plus de fruits secs	(30g/j)	(18g/j)	(1g/j)
plus de fruits	(464g/j)	(130g/j)	(233g/j)
moins de viande	(35g/j)	(138g/j)	(273g/j)
plus d'huile de cuisson et d'assaisonnement (huile d'olive presque exclusivement)			
	(95g/j)	(79g/j)	(33g/j)
beaucoup de produits végétaux(légumes, salades, noix,..et de POURPIER)			

Comme en Italie et au Portugal, les crétois consomment beaucoup de pourpier en salade durant le printemps et l'été. Le pourpier apporte de **l'acide α linoléique**.

A l'étude de la composition plasmatique en acides gras, les crétois ont trois fois plus d'acide α linoléique(0.9%) que les hollandais(0.3%), ainsi que plus d'acide oléique(31% vs 21.4%) et moins d'acide linoléique(41.9 vs 53.1%).

Ainsi le régime méditerranéen se caractérise par des apports de lipides plus faible (25 à 37% de l'apport énergétique total), avec moins d'acides gras(7% à 11%), un rapport P/S entre 0.38 et 0.45, une grande consommation d'huile d'olive (20kg/an en Grèce contre 400g/an en France)et des apports importants en acide linoléique(18 : 3 n-3), acide éicosapentaénoïque (20 : 5 n-3) et docosahénoïque (22 : 6 n-3).

Une place particulière doit être réservée à **l'acide α linoléique** qui a fait l'objet d'une étude d'intervention en prévention secondaire cardio-vasculaire avec un bénéfice clinique considérable à court terme ce qui a permis de mettre en exergue l'intérêt de certains acides gras sur les phénomènes de thrombose dans la maladie coronarienne.

L'alimentation du Sud- Ouest de la France est voisine du régime méditerranéen avec des apports riches en fruits et légumes verts, une consommation modérée d'acides gras saturés malgré leur origine plus animale qu'en méditerranée.

les acides gras mono-insaturés (AGMI)

Dans les régions méditerranéennes du monde, la consommation d'huile d'olive est très importante et l'incidence de la maladie coronarienne est basse.

Le principal AGMI de l'huile d'olive est l'acide oléique.

La consommation d'acide oléique est inversement corrélée avec la maladie coronarienne et la mortalité totale (Keys A, 1980).

Ces données ont constitué le principal support à la diffusion du régime méditerranéen comme modèle alimentaire pour la prévention cardiovasculaire.

Une récente étude Albanaise a montré que la mortalité cardiovasculaire était plus basse dans la région d'Albanie du sud-ouest où la consommation d'huile d'olive, de fruits et de légumes est plus importante (Gjonca A, 1997).

Mais, dans une population occidentale, celle de Framingham (Posner BM, 1991), l'apport d'AGMI est inversement corrélé avec la maladie coronarienne (RR négatif :0.64 (CI 95%=0.47-0.88)) chez les sujets masculins de 45 à 55 ans.

les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont définies comme des composants endogènes des plantes alimentaires qui sont résistantes à la digestion par les enzymes produits par les humains.

Plusieurs études longitudinales d'observation ont rapportées une association inverse significative entre les apports totaux en fibres alimentaires et la mortalité cardiovasculaire et toutes causes (Morris JN, 1977 ; Kroumhout B, 1982).

Une part de ce phénomène peut refléter l'association inverse qui est souvent observée entre les apports de fibres alimentaires et de graisses quand les apports caloriques sont contrôlés.

De même des études comparant les sujets végétariens et non végétariens ont montré une diminution de la mortalité chez les végétariens mais les apports importants de fibres dans cette population peut aussi refléter des apports plus importants en glucides complexes et une diminution des graisses saturées (Knuiman JT, 1982), et certainement une meilleure hygiène de vie.

Le taux de mortalité coronarienne est inversement associé avec les apports de fibres alimentaires parmi vingt nations industrialisées, mais l'ajustement pour les apports de graisse fait disparaître cette association (Lill K, 1979).

Les consommateurs de pain complet ont une diminution du risque d'infarctus non fatal mais pas du risque coronarien.

Une étude de suivi pendant vingt ans d'une cohorte de 1001 hommes d'âge moyen montrait une association inverse significative entre les apports de fibres alimentaires et la maladie coronaire, mais l'association diminue quand les autres facteurs de risque sont contrôlés (Kushi LH, 1985).

Dans une étude de suivi pendant dix ans de 859 hommes et femmes âgés de 50 à 79 ans, une augmentation d'apport de fibres alimentaires de six grammes par jour était associée à une réduction de 25% de la mortalité coronarienne indépendamment des apports caloriques, de graisses et autres variables alimentaires (Khaw KT, 1987).

Ces études et d'autres illustrent la complexité de mesurer l'impact indépendant des fibres alimentaires sur la mortalité coronarienne ou totale.

les antioxydants

Le terme antioxydant est utilisé pour caractériser un ensemble de substances ou de composés, de nature diverse, dont la caractéristique commune est d'être capable de s'opposer ou de contrôler l'accumulation au niveau cellulaire de radicaux libres.

Cette propriété leur permet d'agir directement ou indirectement en tant que moyen de défense contre les dérivés actifs de l'oxygène. Ils s'opposent aux mécanismes d'oxydation de certaines molécules.

Les organismes vivants ont deux principales façons de se protéger des effets agressifs des radicaux libres (par exemple de la peroxydation lipidique):

- la première via les enzymes comme le glutathion peroxydase et la catalase qui contiennent des éléments spécifiques (Sélénium, Cuivre, Manganèse et Zinc)
- la seconde par les substances antioxydantes.

Les substances antioxydantes sont très nombreuses :

- Polyphénols-Flavonoïdes
- Vitamines E, C et bêta carotène.

vitamine E

Quatre études prospectives de cohortes ont montré une diminution du risque coronarien en relation avec la consommation de vitamine E :

- US NURSES HEALTH STUDY (Stampfer MJ, 1993) : 87 000 infirmières suivies pendant huit ans (événement coronarien=réduction du risque relatif 0.31(IC 95%=0.03-0.51) indépendant de toutes les autres variables si utilisation de la vitamine E pendant plus de deux ans).
- MALE HEALTH PROFESSIONNALS (Rimm EB, 1993) : 39 000 professionnels de santé sont suivis pendant quatre ans (événements coronarien=réduction du risque relatif 0.40(IC 95%=0.19-0.56) indépendant des autres variables si utilisation de plus de deux ans).
- Etude Finlandaise (Knekt P, 1994) : 2748 hommes et 2385 femmes sont suivis 14 ans en moyenne (réduction du risque relatif chez les hommes 0.34 (IC 95%=-0.11à0.88 :NS) et chez les femmes 0.65 (IC95%=0.12à86%))
- Iowa Women's Health Study (Lawrence HK, 1996) : 34 486 femmes post ménopausées sans maladies cardiovasculaires sont suivies pendant sept ans. Il y a une réduction significative du risque de mortalité coronarienne chez les femmes qui ont des apports élevés en vitamine E spécialement chez celles qui ne consomment pas de supplément vitaminique.

bêta carotène

Huit études de cohortes montrent des résultats divergents sur l'effet des apports de bêta-carotène et le risque coronarien :

- Health Professionals Study (Rimm EB, 1993) : réduction du risque relatif 0.29 (IC 95%=0.14-0.47) après ajustement avec les autres facteurs de risque et les apports de vitamines E et C. Toutefois ce bénéfice n'est vu que chez les fumeurs et pas chez les non- fumeurs.
- Etude Finlandaise (Knekt P, 1994) : chez les hommes on observe une réduction du risque relatif non significatif 0.02 (IC 95%=-0.48-0.30) ainsi que chez les femmes dont le risque relatif est 0.38 (IC 95%=-0.29-0.70).
- Dans une autre étude : chez 2 974 hommes employés pharmaceutique en Suisse (Gey KF, 1993), la mortalité coronarienne n'est pas différente chez les gros ou faible consommateur de bêta-carotène.
- La Lipid Research Clinic (Morris DL, 1994) s'intéresse à 1 899 hommes d'âge moyen avec hypercholestérolémie IIa. Les patients qui ont des taux sériques élevés de caroténoïdes ont un risque relatif de 0.36 (IC 95%=0.08-0.56) comparé à ceux qui sont faibles consommateurs.
- Dans une étude prospective de 1 299 résidents de maison de soin (Gaziano JM, 1992), les sujets avec forte consommation de bêta-carotène ont une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire(risque relatif = 0.46 (IC 95%=0.13-0.66)).
- Par ailleurs dans la Nurses Health Study (Stampfer MJ, 1993), il n'y a pas de réduction significative du risque associé aux apports de bêta-carotène, une fois les apports de vitamine E et de vitamine C considérés.
- Iowa Women's Health Study (Lawrence HK, 1996) : il n'y a pas de réduction de mortalité coronarienne lié aux apports de bêta-carotène.

- Rotterdam study (Klipstein-Grobusch K, 2000) : il n'a pas été retrouvé d'association significative entre l'athérosclérose mesurée au niveau de l'aorte abdominale et les taux sériques de carotène α et β , lutéine, et de zéaxanthine mais une modeste association inverse a été observé avec les taux de lycopène.

vitamine C

Huit études prospectives donnent également des résultats divergents sur l'intérêt d'un apport en vitamine C concernant la réduction du risque coronarien. Cinq de ces huit études ne montrent pas d'effet bénéfique :

- Health Professionals Study (Rimm EB, 1993): RR=0.25(IC 95%=-0.71-0.09)
- Etude Finlandaise (Knekt P, 1994): le résultat est significatif chez les femmes : RR=0.51(IC 95%=0.02-0.76) mais non significative chez les hommes : RR=0.
- Etude de Bâle (Gey KF, 1993), Californienne (Enstrom JE, 1986), Suédoise (Lapidu L, 1994) : il n'y a pas de réduction significative du risque de mortalité coronarienne avec les apports en vitamine C.
- Par contre une importante étude prospective de 11 348 adultes américains montrait une réduction du risque relatif (RR=0.34(IC 95%=0.18-0.47))chez des patients recevant au moins 50 milligrammes de vitamine C par jour (NHANES)(Enstrom JE, 1992), mais les apports en vitamine E n'ont pas été examinés.
- Enfin une étude anglaise de 730 sujets âgés suivis pendant vingt ans montre une réduction du risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) avec la consommation de vitamine C (RR=0.50(IC 95%=0.20-0.70)) mais pas de la mortalité coronarienne.
- L'Iowa Women's Health Study (Lawrence HK, 1996) montre qu'il n'y a pas de réduction de la mortalité coronarienne lié aux apports de vitamine C.

les flavonoïdes

Parmi les antioxydants naturels on retrouve les flavonoïdes qui sont des poly phénols.

Les sous classes de flavonoïdes sont :

- les flavonols :
 - lycopène que l'on trouve dans la tomate
 - quercetine et kempferol que l'on trouve dans les oignons, les brocolis, les pommes, les cerises, les baies, le thé, le vin rouge
- les flavones comme l'apigénine que l'on trouve dans le persil et le thym
- les flavanones
- les catéchines
- les anthocyanidines.

Une petite partie des flavonoïdes (<20%) est perdue pendant la cuisson mais les données concernant leur absorption sont contradictoires.

Les antioxydants sont contenus dans la partie insaponifiable des huiles végétales, c'est à dire la partie non lipidique (hydroxytyrosol de l'huile d'olive).

Outre les effets antioxydants des flavonoïdes, ils ont également une propriété anti-agrégante plaquettaire.

Les flavonoides ont également des action,s sur la fragilité vasculaire, la perméabilité cellulaire, et la modulation de l'activité de la vitamine C.

Les études prospectives sont :

- L'étude de Zutphen (Hertog M, 1993) chez 805 hommes âgés de 64 à 84 ans suivi pendant cinq ans, a montré une relation inverse entre les apports des flavonoides et la mortalité coronarienne. Le risque de la mortalité coronarienne est de 0.42 (IC 95%=0.20-0.88) dans le plus haut tertile des apports de flavonoïdes. Ce résultat

demeure significatif après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire, les apports énergétiques, de fibres, de vitamine C, E et de bêta-carotène (RR=0.32). Après ajustement de la consommation de thé (principale source d'apport de flavonoïdes : 61% dans cette population) les apports de flavonoïdes reste inversement associé avec la mortalité coronarienne (p=0.03).

- L'étude Finlandaise (Knekt P, 1994) comportant 2 748 hommes et 2 385 femmes suivis pendant 25 ans a montré une association entre les apports de flavonoïdes et la diminution de la mortalité coronarienne uniquement chez les femmes (RR=0.67(IC 95%=0.44-1.0)) mais pas chez les hommes (RR=0.73(IC 95%=0.41-1.32)).
- Dans l'étude des sept pays il a été rapporté une association inverse entre les apports de flavonoïdes et le risque de mortalité coronarienne durant un suivi de 25 ans.
- La Health Professional Follow-up Study (Rimm E, 1996) a suivi 34 789 hommes pendant six ans âgés de 40 à 75 ans avec enquête alimentaire prospective. Il n'a pas été retrouvé de relation entre les apports élevés de flavonoïdes et la mortalité coronarienne (RR=0.63(IC 95%=0.33-1.2)) et la survenue d'un infarctus myocardique non fatal (RR=1.08(IC 95%=0.81-1.43)). Dans cette étude les apports de flavonoïdes étaient comparables à ceux de l'étude de Zutphen mais les pourcentages de flavonoïdes obtenus du thé n'étaient que de 25% au lieu de 61% dans l'étude de Zutphen. Il a déjà été retrouvé une association entre l'apport de thé et le risque de maladie coronarienne. Il est possible que des constituants du thé, autres que les flavonoïdes, soient protecteurs de la maladie coronarienne.

Les données concernant les flavonoïdes et le risque cardiovasculaire sont donc controversées et on retiendra que l'étude de RIMM était prospective et donc moins sujette à des biais de résultats. Par ailleurs ces données sont intéressantes dans la mesure où le vin rouge qui contient 10 à 20 milligrammes par litre de flavonoïdes peut partiellement expliquer la diminution du risque cardiovasculaire chez les buveurs de vin (« French Paradox »).

l'alcool

Les relations entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires ont longtemps été un sujet très débattu.

Selon les études la relation entre la consommation d'alcool et la mortalité totale décrit une courbe en J ou une courbe en U (la courbe en J montre une surmortalité proportionnelle à la consommation d'alcool et la courbe en U une surmortalité chez les faibles ou les forts consommateurs d'alcool mais pas chez les consommateurs modérés).

Deux méta-analyses montrent le bénéfice cardiovasculaire apporté par une consommation modérée d'alcool et également sur le type de boissons alcoolisées ayant des effets favorables :

- Maclure et coll. (1995) retrouvent un risque relatif de maladie coronaire de 0,83 chez les buveurs modérés (2à3 verres par jour) en comparaison avec les abstinentes de toute boisson alcoolisée. Il s'agit d'une méta-analyse d'une étude de cohorte.
- Rimm EB (1996) et coll. ont effectué une méta-analyse de l'ensemble des études épidémiologique évaluant les relation entre consommation d'alcool et maladie

cardiovasculaire en sélectionnant les études qui précisait le type de boisson consommé (bière, vin, alcool fort).

En général une relation inverse entre la consommation de vin et la mortalité cardiovasculaire est retrouvée alors que l'association avec les alcools forts et la bière est plus faible.

Toutefois la méta-analyse des études prospectives de cohortes (n=10) semble montrer que l'effet cardiovasculaire bénéfique pourrait s'exercer quelque soit le type de boisson consommée et que le résultat de la méta-analyse des études d'observation (n=12) et des études cas-témoin (n=3) montrant la supériorité du vin par rapport aux autres boissons alcoolisées pourrait être biaisé.

Il est suggéré que les effets bénéfiques d'une consommation modérée d'alcool peuvent être plus importante chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé.

Une étude de cohorte évaluant l'effet de la consommation d'alcool sur la mortalité des patients ayant présenté un infarctus du myocarde a été réalisée par Munt-Wyler J (1998) : 5358 hommes ont été suivis pendant cinq ans. La consommation modérée d'alcool dans cette population (1 à 6 verres par semaine) montrait un bénéfice significatif sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale comparativement aux non consommateurs et ce après ajustement pour les autres facteurs de risque. (RR mortalité totale= 0,72 (IC 95%= 0.58 à 0.89)) (RR mortalité cardiovasculaire= 0.76 (IC 95%= 0.59- 0.98))

Dans cette étude l'effet bénéfique reste identique entre les patients ayant fait un infarctus myocardique par rapport à ceux sans infarctus myocardique préalable.

facteurs nutritionnels interférant avec le métabolisme de l'Homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé soufré dont la synthèse est intracellulaire à partir de la méthionine. La méthionine est un acide aminé essentiel provenant des protéines de l'alimentation.

L'homocystéine est un acide aminé intermédiaire formé pendant le métabolisme de la méthionine. Il est métabolisé par une ou deux voies de reméthylation et de transsulfuration :

- Dans le cycle de reméthylation, l'homocystéine acquiert un groupement méthyl dans une réaction catalysée par la vitamine B12, cofacteur de la méthionine synthétase. Le donneur dans cette réaction est le N5 méthyltétrahydrofolate.
- Dans la voie de la transsulfuration, l'homocystéine condense avec la sérine pour former la cystathionine dans une réaction catalysée par la vitamine B6. Puis la cystathionine est hydrolysée pour former la cystéine.

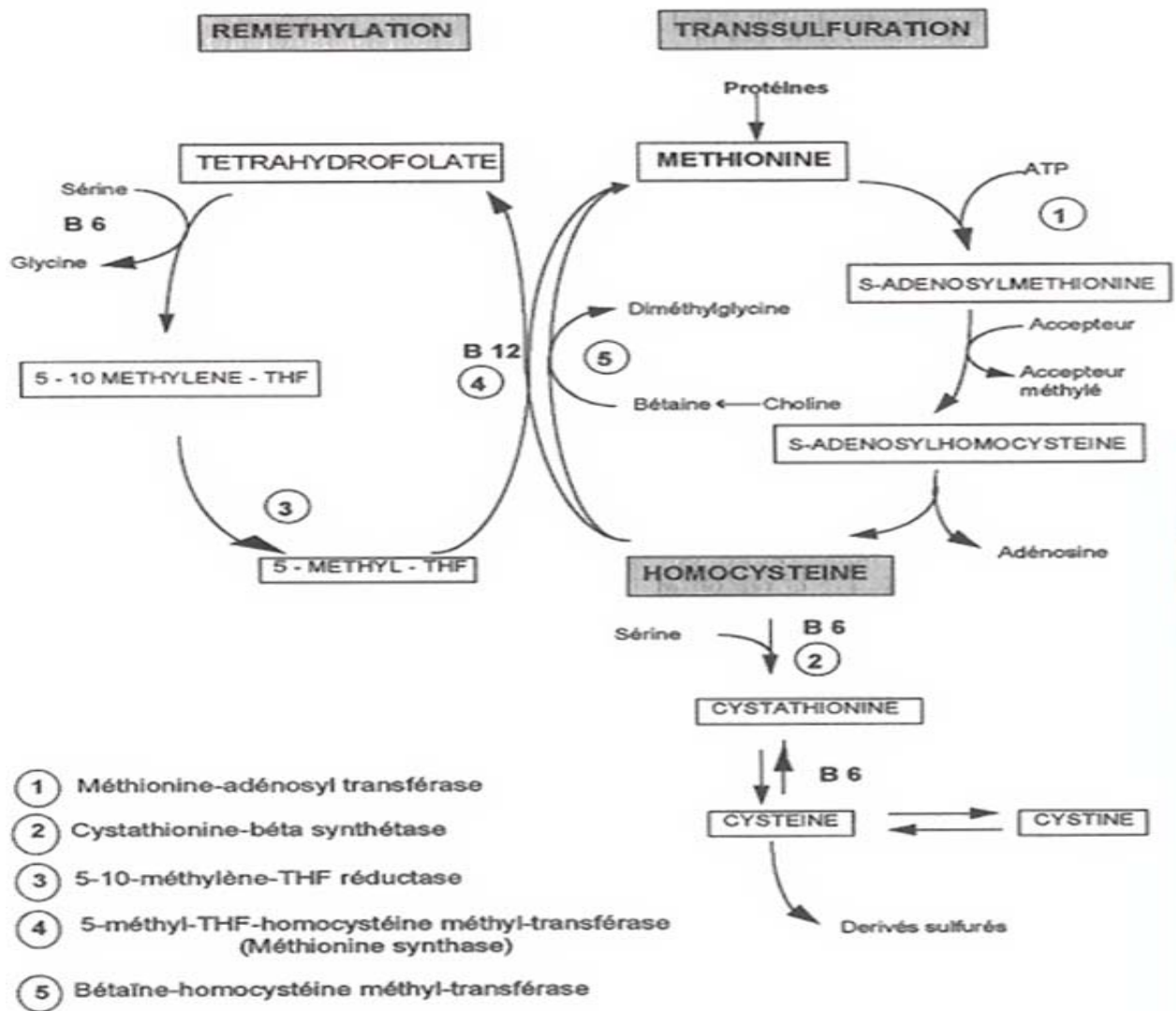


Figure 12

L'élévation des taux d'homocystéine a plusieurs causes :

➤ L'hyperhomocystéinémie d'origine génétique :

- Déficit en cystathionine bêta synthétase : c'est une hyperhomocystéinémie majeure dans la forme homozygote (1 cas / 200 000) ; l'homocystéinémie est normale dans la forme hétérozygote (1 cas / 100).
- Déficit en 5, 10 méthylène tétrahydrofolate réductase : elle représente la forme clinique la plus fréquente d'hyperhomocystéinémie. (fréquence des homozygotes : 5 à 17% selon les populations.)
- Déficit en cobalamines : les cobalamines sont des cofacteurs des deux principales voies métaboliques .

L'expression phénotypique de l'hyperhomocystéinémie apparaît le plus souvent sous l'influence de facteurs non génétiques associés.

➤ L'hyperhomocystéinémie d'origine nutritionnelle et autres :

- Carence en protéines et /ou vitamine B12 ou folates (vitamine B9).
- L'alcoolisme, cause de carence en folates.
- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Carcinome du sein, de l'ovaire et du pancréas.
- Leucémie lymphoblastique.
- Médicaments qui interfèrent avec le métabolisme des folates ou de la vitamine B6 (Méthotrexate, Phénoïne, Théophylline et autres).
- Tabagisme.

L'hyperhomocystéinémie peut être athérogène par plusieurs mécanismes :

- Dysfonction endothéliale.
- Prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux.
- Péroxydation lipidique.
- Oxydation des LDL.
- Formation de cellules spumeuses. (Welch GN, 1998)

Quelques unes de ces données ont pu être déduites d'expériences in vitro. Mais les expériences animales in vitro n'ont pas démontré qu'une réduction des taux d'homocystéine par une supplémentation en vitamine B pouvait améliorer, par exemple, la fonction endothéliale.

De nombreuses études humaines de type cas-contrôle avaient démontré que des taux élevés d'homocystéine et des taux bas d'acide folique, de vitamine B12 ou B6 étaient retrouvés plus fréquemment chez les cas que chez les témoins. Ce qui a fait arguer que l'hyperhomocystéinémie ou les taux bas de vitamine B pouvaient être des facteurs de risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou de maladie vasculaire périphérique.

Il n'y a pas de doute que les sujets avec hyperhomocystéinémie sévère sont à risque élevé d'événement athérotrombotique. Il n'est toutefois pas clair que des taux modérément élevés représentent un tel risque.

Seulement deux études prospectives sur six ont trouvé que les concentrations élevées d'homocystéine constituent un facteur de risque coronarien (Stampfer JM, 1992; Arnesen E, 1995; Weijenberg PM, 1996; Evans RW, 1997; Folsom AR, 1998).

Les résultats des études prospectives ne sont pas concluantes à ce jour et plusieurs hypothèses peuvent être avancées sur les associations possibles entre homocystéine, vitamine B et maladie cardiovasculaire (Kuller LH, 1998) :

- l'hypothèse nulle est qu'il n'y a pas d'association causale entre des taux modérément élevés d'homocystéine et le risque cardiovasculaire. L'augmentation du taux d'homocystéine ne pourrait alors être qu'un marqueur de la mortalité athéromateuse. Ceci serait concordant avec les résultats des études cas-témoins. La maladie athéromateuse est en effet inflammatoire, associée à une augmentation de l'activité mitotique et donc à une consommation accrue d'acide folique et secondairement à une élévation des taux d'homocystéine.
- Une diminution de l'acide folique, ou de la vitamine B 12 ou de la vitamine B 6 serait la cause primitive de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Les taux élevés d'homocystéine serait alors un marqueur de taux bas de ces vitamines. La réduction des accidents vasculaires cérébraux dans l'étude de OMENN par l'apport d'acide folique de B 12 ou de B 6 peut en être un argument. (Omenn GS, 1998)
- Les taux élevés d'homocystéine sont une cause directe du développement d'athérosclérose et alors les résultats équivoques des études prospectives pourraient être dus à des biais : échantillons trop petits, erreur de mesure de l'homocystéine et peut être un problème de stockage des prélèvements pendant de longues périodes.
- Les taux d'homocystéine sont liés au risque cardiovasculaire indépendamment de tout effet sur le développement de l'athérosclérose.

En conclusion, d'autres études seront nécessaires pour préciser le rôle de l'homocystéine comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant ainsi que du statut en vitamine B.

autres facteurs : les noixettes

Une étude prospective de cohorte s'est intéressée aux facteurs de risques alimentaires dans une population à faible risque cardiovasculaire (Fraser GE, 1992) (Les adventistes du septième jour).

En six ans, la prévalence de l'infarctus myocardique non fatal a été de 0.5%, de la mortalité coronarienne de 1% et de la mortalité coronarienne suspectée de 2%.

Après ajustement pour les autres facteurs de risque il a été constaté une diminution du risque cardiovasculaire avec la consommation de noixettes (supérieure à 5 fois par semaine) en comparaison aux faibles consommateurs :

- infarctus myocardique non fatal (RR=0.49, IC 95%=0.28-0.85)
- toute mortalité coronarienne (RR=0.59, IC 95%=0.45-0.78).

La substitution de 20% des apports caloriques par des dérivés de noixette diminuent significativement le taux de cholestérol total, le LDL cholestérol et le HDL cholestérol ainsi que le ratio LDLcholestérol sur HDL cholestérol (Sabate J, 1993).

le statut martial

Le fer libre a été impliqué dans la peroxydation lipidique et l'atteinte ischémique myocardique. Mais les études sur le statut martial et les maladies coronariennes ont montré des résultats divergents.

Une récente méta-analyse d'études prospectives a montré qu'il n'y a pas de relation évidente entre le statut martial et les maladies coronariennes (Danesh J, 1999) quelque soit le marqueur biologique considéré :

- ferritinémie (OR=0.92, IC 95%=0.83-1.29)
- coefficient de saturation de la transferrine (OR=0.92, IC 95%=0.74-1.14)
- capacité totale de fixation du fer (OR=0.98, IC 95%=0.66-1.46)
- sidérémie (OR=0.83, IC 95%=0.67-1.03)
- apport alimentaire total en fer (OR=0.84, IC 95%=0.66-1.06)

Depuis une étude prospective a retrouvé une association positive et significative entre les apports de fer hémique (et pas de fer total) avec le risque d'infarctus myocardique (Klipspein-Grobusch K, 1999).

LES ETUDES D'INTERVENTION NUTRITIONNELLE EN PREVENTION PRIMAIRE

Les essais uni-factoriels visant à réduire la cholestérolémie

Le club anti-coronarien de New York (Rinzler S.H., 1968).

Il s'agit d'un essai ouvert.

Des sujets masculins âgés de 40 à 59 ans sans cardiopathie ischémique à l'entrée de l'essai ont été encouragés à réduire leurs poids, à réduire les apports de graisses à 33% de l'apport énergétique global avec un apport acide gras poly insaturés / acide gras saturés de 1.25 à 1.5 et à manger plus de glucides complexes (plus de blé et d'autres céréales).

Ils ont été répartis en trois groupes non randomisés :

- le premier dit « actif », suivant avec assiduité le régime pendant plus de 10 ans
- le second ne le suivant pas activement tout au long de l'essai
- le troisième étant le groupe témoin.

A dix ans, il a été observé une réduction très nette de la cholestérolémie et des accidents ischémiques coronariens :

- le premier groupe (914 personnes) : 4.3 événements pour 1000 personnes et par an
- le second groupe (532 personnes): 7.5 événements pour 1000 personnes et par an
- le troisième groupe (457 personnes): 10.3 événements pour 1000 personnes et par an

On peut concevoir que les personnes « actives » pour maintenir les modifications diététiques pendant 10 ans sont des sujets soucieux de leur santé et ont pu modifier également d'autres conduites à risque (tabagisme, sédentarité). Toutefois, l'intérêt de cette étude réside dans sa réalisation chez des individus vivants dans leur milieu naturel et l'apparente réduction des accidents coronariens même si la preuve du rôle de la diététique n'est pas établie.

TABLEAU 5 : Etude du club anti-coronarien de New-York

	<i>REGIME</i>		<i>TEMOINS</i> N=457
	<i>ACTIF</i> N= 914	« <i>INACTIF</i> » N= 532	
Nb de nouveaux cas	17	24	32
Incidence/1000 PA	4.3	7.5	10.3

Etude des hôpitaux psychiatriques Finlandais (Miettinen.M., 1972)

Elle a concerné des hommes et des femmes de 34 à 65 ans, hospitalisés dans deux hôpitaux psychiatrique, les sujets de l'un des deux centres recevant le régime expérimental et les sujets du 2^{ème} centre le régime contrôle. Au bout d'une période de 6 ans, les régimes étaient inversés pour une nouvelle période de 6 ans (régime expérimental : réduction des lipides d'origine animale et apport accru d'acide gras poly insaturés versus régime « normal »).

Il a été observé une diminution de l'incidence des cardiopathies ischémiques (décès par cardiopathie ischémique et/ou modification majeure de l'ECG) dans le groupe expérimental chez les patients qui ont participé à au moins 50% de la durée de l'étude.

Cet essai est également critiquable sur le plan méthodologique car, entre autres, les patients des deux périodes n'étaient pas toujours les mêmes et l'analyse a montré des résultats significatifs chez ceux ayant suivi au moins 50% des deux périodes de l'étude.

TABLEAU 6 : Etude des hôpitaux psychiatriques Finlandais

	Décès par Cardiopathies Ischémiques		Modification majeure de l'ECG ou décès par Cardiopathies Ischémiques	
	Régime	Témoin	Régime	Témoin
Hôpital 1				
Nombre	4	5	4	16
Incidence/1000 PA	3.7	4.3	3.7	13.9***
Hôpital 2				
Nombre	2	7	4	10
Incidence/1000 PA	2.3	8.0**	4.7	11.5**
Hôpital 1+2				
Incidence/ 1000 PA	3.0	6.1*	4.2	12.7****
Significativité	*p<0.10 **p<0.06 ***p<0.005 ****p<0.001			

Etude de la Veterans Administration of Los Angeles (Dayten.S., 1969)

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle pendant huit ans chez 846 hommes âgés de 50 à 89 ans. Le groupe expérimental suivait un régime comportant deux fois moins de cholestérol et d'avantage d'acide gras insaturés sous forme végétale remplaçant les graisses animales pour obtenir un rapport P/S = 1.7 et le groupe témoin un régime représentatif de celui de l'Amérique du Nord.

La cholestérolémie sanguine a baissé de 13% dans le groupe expérimental.

Le bénéfice du régime expérimental sur le nombre de décès par accident athéromateux s'est révélé significatif surtout chez les sujets ayant moins de 65 ans et ayant un cholestérol sanguin total inférieur à 2.33 g/l. toutefois il a été observé plus de décès liés à des causes non cardiaques dans le groupe expérimental.

TABLEAU 7 : Etude de la Veterans Administration of Los Angeles

CAUSES DE DECES	Nombre de cas	
	Témoins	Régime
Accident ischémique aigu	60	30
Etiologies mixtes avec accident ischémique aigu	10	9
Atteinte athéromateuse sans évènement aigu	1	2
Etiologies mixtes avec ischémie aiguë	10	7
Autres étiologies	71	85
Etiologies indéterminées	25	32
TOTAL	177	174

La « Minnesota coronary Survey» (Frantz.I.D.,1989)

Cet important essai randomisé, double aveugle, de 4.5 ans a intéressé 4 393 hommes et 4664 femmes, qui avaient une cholestérolémie moyenne de 2.07g/l, hospitalisés dans six hôpitaux psychiatriques et dans une maison de retraite.

L'essai a comparé les effets de deux régimes :

- **régime 1 : 39% de lipides (=régime contrôle)**
 - 18% d'acide gras saturé
 - 5% d'acide gras poly insaturé
 - 16% d'acide gras mono insaturé
 - cholestérol alimentaire= 446 mg/jour

- **régime 2 : 38% de graisses (régime expérimental)**
 - 9% d'acide gras saturé
 - 15% d'acide gras poly insaturé
 - 14% d'acide gras mono insaturé
 - cholestérol alimentaire= 166 mg/jour

Les objectifs de l'étude étaient d'observer la variation du taux de cholestérol, l'incidence des infarctus myocardiques, de morts subites et la mortalité de toute cause.

Dans le groupe expérimental la cholestérolémie a diminué de 207 à 175 mg/dl. Mais aucun bénéfice n'a été mis en évidence sur les événements cliniques que ce soient les décès d'origine coronarienne ou le taux de cardiopathies ischémiques, ni la mortalité globale.

les essais uni factoriels apportant des anti-oxydants

Etude chinoise de Lin Xiang (Blot.W.J.,1993)

C'est un essai randomisé évaluant les **apports combinés de vitamine E (30 mg), de bêta-carotène (15 mg) et de sélénium (50 micro-grammes)** chez 29 584 adultes suivis pendant 5,25 ans.

Il a été observé une diminution non significative de la mortalité globale (-9%) et par cancer (-13%).

Etude CARET (Onenn.G.S.,1996)

C'est un essai contrôlé contre placebo de prévention primaire randomisé, double aveugle, intéressant 18 314 fumeurs, anciens fumeurs et travailleurs exposés à l'asbestose, évaluant les **apports combinés de bêta-carotène (30 mg), rétinol (vitamine A= 25 000 UI/jour)** versus placebo.

Le premier critère de jugement est le cancer du poumon et secondairement la mortalité cardiovasculaire.

Le risque relatif de mortalité cardiovasculaire à 21 mois de suivi est de 1.26 (IC95% = 0.99-1.61).

L'essai a été arrêté avant terme en raison de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon dans le groupe traité (+28%).

« US males physicians study » : Etude de supplémentation par le bêta-carotène (Hennekens.C.H.,1996)

C'est une étude randomisée, double aveugle, de supplémentation en bêta-carotène (50 mg un jour sur deux) pendant 12 ans chez 22 071 hommes âgés de 40 à 84 ans avec comme critère de jugement l'incidence des cancers et de maladies cardiovasculaires.

Il n'a été retrouvé aucun bénéfice sur la maladie cardiovasculaire, sur la mortalité de toute cause et l'incidence des cancers.

Etude «Alpha Tocopherol and Beta Carotene » ATBC (Rapola.J.M.,1996)

Cette étude a porté sur 29133 grands fumeurs en Finlande avec un suivi de 5 à 8 ans avec un apport de bêta-carotène (20mg) et/ou de vitamine E (50mg) avec comme objectif principal la prévention des cancers du poumon.

Il a été mis en évidence une augmentation de l'incidence des cancers du poumon dans le groupe bêta-carotène (+16%) seul ou associé à la vitamine E. dans ce groupe, l'incidence d'hémorragies cérébrales était augmentée dans le groupe recevant de la vitamine E.

Il a été retrouvé une diminution modérée de l'incidence de l'angor dans le groupe traité par vitamine E.

TABLEAU 8 : Tableau Récapitulatif des essais nutritionnels uni-factoriels de prévention primaire

Nom de l'essai	Sujet d'étude	Nombre de sujets	Supplémentation et doses	Durée	Effet
Lin Xiang (Chine)	Population générale 40-69 ans	29584	Béta-Carotène (15mg) + vitamine E (30 mg) + sélénium (50µg)	8 ans	Diminution de la mortalité globale de 9% et de la mortalité par cancer de 13%
ATBC (Finlande)	Grands fumeurs 50-69 ans	29113	Béta-Carotène (20mg) et/ou vitamine E (50mg)	6 ans	Augmentation de l'incidence des cancers du poumon de 16% et diminution légère de l'incidence de l'angor
CARET (USA)	Grands fumeurs 50-69 ans et sujets exposés à l'abestose	18314	Béta-Carotène (30mg) + vitamine A (25000 UI)	4 ans	Augmentation de l'incidence des cancers du poumon de 28% et augmentation non significative du risque relatif de cardiopathies
Physician Health Study (USA)	Médecins 40-84 ans	22000	Béta-Carotène (50mg) 1j/2	12 ans	Pas d'effet sur les cancers et les maladies cardiovasculaires

Les études multifactorielles de prévention primaire

Essai d'Oslo (Hjermann.I.,1981)

Il s'agit d'une étude randomisée intéressant 1 232 hommes âgés de 40 à 49 ans à haut risque cardiovasculaire (tabagisme ou hypercholestérolémie) :

- Le groupe traité bénéficiait de conseil diététique :
 - réduction du cholestérol alimentaire = 289 mg/jour versus 527 mg/jour
 - réduction des graisses saturés = 8.2% versus 18.3%
 - augmenter le rapport P/S = 1.01 versus 0.39.
- Le groupe témoin recevait des conseils pour cesser de fumer

Dans le groupe traité l'incidence des infarctus myocardiques a été réduite de 47%, celle des morts subites de 73%, de façon significative.

Le bénéfice clinique a été attribué pour 60% à la baisse de la cholestérolémie et pour 25% à la diminution du tabagisme.

Multiple Risk Factor Intervention Trial (Neaton.I.D.,1992)

Cet essai clinique visait à déterminer l'effet d'une intervention multifactorielle sur la mortalité par cardiopathie ischémique chez 12 866 hommes randomisés en un groupe soumis à une intervention spéciale (diététique appauvrie en graisses saturées et en cholestérol, enrichie modérément en graisses poly insaturées, réduction pondérale chez les hommes en surpoids, programme d'intervention antitabagique et traitement antihypertenseur si la pression artérielle diastolique était supérieure ou égale à 90 mm de mercure.

Seule la mortalité par infarctus myocardique a baissé significativement (réduction absolue du risque = 1.65 versus 2.17%, $p = 0.02$).

Toutefois les patients ont été suivis 3.5 ans supplémentaires après l'intervention et il a été observé une diminution significative de la mortalité globale dans le groupe intervention.

Etude Finlandaise de prévention primaire multifactorielle (Strandberg.T.E.,1991)

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé de cinq ans chez 3 390 hommes cadres supérieurs dont 612 ont été soumis à un programme d'intervention multifactoriel.

Celui-ci comportait des mesures hygiéno-diététiques « intensives » sans plus de précision sur le type d'intervention.

50% des sujets ont toutefois reçu un traitement antihypertenseur (bêta-bloquant ou diurétique) et 45% un hypolipémiant (Probucol ou Clofibrate).

La mortalité cardiaque et la mortalité de cause violente a été très significativement augmentée dans le groupe intervention (RR décès cardiaque = 2.42 (IC 95% 1.31- 4.46)) (RR décès de cause violente = 13 (IC 95% = 1.70- 98.7)).

LES ETUDES D'INTERVENTION NUTRITIONNELLE EN PREVENTION SECONDAIRE

L'étude de Morrisson (Morrisson.L.M., 1955)

Cette étude ancienne datant de 1955 a été réalisée chez 100 sujets coronariens répartis en 2 groupes de 50 patients (randomisés ?). Un des 2 groupes a été soumis à un régime pauvre en graisses et l'autre a servi de groupe témoin. A 8 ans, il a été observé une réduction du taux de cholestérol de 29%, ainsi qu'une réduction de la mortalité, sans autre précision.

L'étude de Rose (Rose.G., 1965)

Cette autre étude a testé un régime pauvre en graisses mais avec addition d'huile de maïs et d'olive chez 54 sujets coronariens randomisés avec un groupe témoin de 26 sujets et pendant deux ans. Il n'a pas été observé de différence dans la morbidité et la mortalité.

L'étude MRC (Research committee to the Medical Research Council, 1965)

C'est un essai randomisé (123 sujets sous régime pauvre en graisse versus 129 sujets témoins) qui a duré quatre ans. Dans le groupe régime le taux de cholestérol a diminué de 17% mais il n'a pas été observé de différence en morbi-mortalité.

2^{ème} étude MRC (Research Committee to the Medical Research Council, 1968)

Ce 2^{ème} essai randomisé a testé un régime enrichi en graisses poly insaturées (huile de soja) avec un rapport P/S =2 chez 199 sujets versus 194 témoins. On observe une réduction du taux de rechute d'infarctus myocardique mais pas de la mortalité.

The Oslo diet heart study (Leren.P., 1970)

Dans cet essai randomisé de 11 ans 206 sujets ont été soumis à un régime enrichi en graisses poly insaturées (P/S=2.4). Comparés aux 206 témoins, on note une réduction de la mortalité par infarctus du myocarde mais pas de la mortalité totale.

Etude de Bierenbaum (Bierenbaum.M.L, 1973)

Dans cet essai non randomisé pendant 10 ans, il a été observé une réduction des infarctus du myocarde létaux et de la mortalité totale chez les 100 sujets soumis à un régime enrichi en graisses poly insaturées (P/S=2.6) comparés à 100 témoins soigneusement appariés.

Etude de Woodhill (Woodhill.J.M., 1978)

Cet essai randomisé chez 221 sujets ayant un régime enrichi en graisses poly insaturées (P/S=1.5) comparés à 237 témoins (P/S=0.7) ne montre aucune différence dans la survie.

Etude DART (Burr.M.L., 1989)

Cette étude multicentrique a concerné 2033 hommes âgés de moins de 70 ans ayant présenté un infarctus myocardique aigu qui ont été randomisés pour recevoir trois types de conseils diététiques seuls ou combinés:

- Conseil de réduire les apports lipidiques à 30% des apports énergétiques totaux, et d'atteindre un ratio acides gras poly-insaturés / saturés voisin de 1
- Conseil de manger plus de poissons, au moins 2 portions par semaine (200-400 g) de poissons gras (maquereau, hareng, kipper, pilchard, sardine, saumon ou truite). Les patients qui ne toléraient pas le poisson recevaient un complément diététique par des capsules de MaxEPA à raison de 0.5g X 3 fois / jour
- Conseil de manger des fibres, en augmentant les apports de fibres céréalières à 18g / jour

Chaque groupe a été comparé aux patients qui ne recevait pas de conseil diététique pour les apports de graisses (conseil sur les graisses + / conseil -), ou de poissons (conseil sur les poissons + / conseil -), ou de fibres (conseil sur les fibres + / conseil -). Les critères de jugement étaient définis à priori : mortalité totale, événements ischémiques coronariens (mortalité coronarienne et infarctus myocardique non fatal).

TABLEAU 9 : Diététique et Infarctus (étude DART)

	Mortalité totale n (%)	Mortalité coronarienne n (%)	Infarctus Myocardique non fatals n (%)	Evénements ischémiques coronariens n (%)
<i>Conseil + / graisses</i>	111 (10.9%)	97 (9.5%)	35 (%)	132 (13%)
<i>Conseil - / graisses</i>	113 (11.1%)	97 (9.4%)	47 (4.4%)	144 (14.2%)
<i>Conseil + / poissons</i>	94 (9.3%)*	78 (7.7%)**	49 (4.8%)	127 (12.5%)
<i>Conseil - / poissons</i>	130 (12.8%)	116 (11.4%)	33 (3.2%)	149 (14.4%)
<i>Conseil + / fibres</i>	125 (9.9%)	109 (10.7%)	41 (4.0%)	150 (14.7%)
<i>Conseil - / fibres</i>	101 (9.9%)	85 (8.4%)	41 (4.0%)	126 (12.4%)

* p<0.05 ** p<0.01

Si la méthodologie reste discutable dans cette étude (groupe de patients ayant parfois 2 conseils diététiques), on remarque que seuls les patients ayant eu le conseil d'enrichir leur alimentation en poissons, ont bénéficié d'une réduction de la mortalité au bout de 2 ans :

- réduction de 29% de la mortalité globale
- réduction de 32% des décès par cardiopathie ischémique sans diminution des événements coronariens non létaux.

Cet effet précoce est apparu sans modification des taux de lipides sanguins. Outre les effets favorables des AG n-3 sur la thrombose, un effet anti-arythmique a été avancé.

Etude de SINGH (Singh R.B., 1992)

506 patients ont été randomisés dans les 48 heures après un infarctus du myocarde en 2 groupes qui ont reçu un même conseil diététique visant à réduire les apports en graisses.

Le groupe « intervention » était en outre avisé de manger plus de fruits, légumes, noix et de produits céréaliers. Après un suivi de 1 an, il était observé :

- une baisse de cholestérolémie de 0.74 mM dans le groupe intervention au lieu d'une baisse de 0.32mM dans le groupe témoin
- moins 7.1 kg dans le groupe intervention (vs 3kg)
- une baisse des événements coronariens 50 événements vs 82, $p<0.001$)
- une mortalité totale plus faible (21 vs 38 décès, $p<0.01$)

Les effets favorables sur la fréquence des événements cardiaques et sur la mortalité n'étaient observés que chez les patients ayant perdu au moins 0.5 kg évoquant un effet indépendant du poids.

The Cambridge Heart Antioxidant Study : CHAOS (de Lorgeril Michel, 1994)

Cet essai randomisé contrôlé a inclus 2002 patients avec athérosclérose prouvée par angiographie et suivi en moyenne pendant 510 jours. 1035 patients ont reçu α -tocophérol (800 UI/j pour 546 patients et 400 UI/j pour les autres) et 967 ont reçu un placebo.

Le traitement par α -tocophérol a réduit l'incidence d'évènements coronariens (mort cardiovasculaire et infarctus non fatal : Réduction du RR de 47% ($p=0.005$)) mais ce résultat est obtenu par la diminution des IM non fatals ($p=0.005$) alors que l'on constate un excès non significatif des décès cardiovasculaires dans le groupe α -tocophérol (27 vs 23 $p=0.61$)

The Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril Michel, 1999 et Danesh John, 2000)

Cette étude randomisée, contrôlée, a inclus après un premier épisode d'infarctus myocardique, 605 patients en 2 groupes : l'un expérimental qui a été avisé lors d'un entretien d'une heure d'adopter une alimentation de type méditerranéenne comportant plus de pain, de légumes verts et de légumineuses, plus de poissons et moins de viandes (bœuf, agneau, porc) remplacées par de la volaille.

Le beurre ainsi que la crème étaient remplacés par une margarine expérimentale enrichie en **acide α -linoléique** pour atteindre les taux plasmatiques en **acide α -linoléique** de la cohorte croisée de l'étude des 7 pays et de celle de Zutphen.

L'autre groupe contrôle recevait le message diététique habituel dans le cadre de la prise en charge cardiologique et diététique.

Cette population devait être suivie 5 ans mais elle a été interrompue en raison du très net bénéfice de la diététique expérimentale par rapport au groupe contrôle.

Après un suivi moyen de 27 mois, il était noté 3 décès cardiovasculaires et 5 IM non fatals dans le groupe expérimental contre 16 décès et 17 IM non fatals dans l'autre groupe (Réduction du RR 73% $p=0.001$) après ajustement pour les autres variables. La mortalité toutes causes est de 8 dans le groupe expérimental et 20 dans l'autre groupe (RR 70% $p=0.02$).

GISSI –Prevenzione Trial (GISSI-Prevenzione investigators, 1999)

Cette étude italienne d'intervention a concerné 11 324 patients survivants après un infarctus de moins de 3mois. Ils ont été suivis en moyenne pendant 3.5 ans. Ils avaient plus ou moins adopté le régime méditerranéen.

Ils ont été répartis par randomisation selon 4 programmes diététiques :

- 1 groupe avec des apports supplémentaires de 1g/jour d'AG oméga-3 (n=2836)
- 1 groupe recevant un supplément oral de 300 mg/jour de vitamine E (n=2830)
- 1 groupe ayant les 2 compléments diététiques 2 (n=2830)
- 1 groupe contrôle sans suppléments (n=2828)

Seul le groupe recevant le complément diététique d'AG omega-3 présente une réduction significative du critère de jugement principal (critère combinant décès, infarctus non fatal, et Accident vasculaire cérébral)= RR -15%, et le RR de décès est de -14% , de décès CV de -17% .

Etude indo-méditerranéenne de SINGH et al (Singh R.B., 2002)

L'étude de Singh et al. est une étude randomisée en simple aveugle conduite pendant 2 ans chez 1000 patients indiens, âgés de 49 ans en moyenne, à haut risque de coronaropathie (angine de poitrine, infarctus myocardique ou facteurs de risque de maladie coronarienne, c'est à dire ayant une hypercholestérolémie, une hypertension, ou un diabète).

Aux 499° patients du groupe d'intervention a été attribué un régime riche en graines, fruits, légumes verts, noix et amandes. Aux 501 patients du groupe contrôle a été attribué un régime conventionnel du type STEP 1 recommandé par le National Education Cholesterol Program (NCEP).

Le groupe d'intervention a consommé plus de fruits, légumes, noix et amandes que le groupe contrôle (573 g versus 231 g par jour, p<0.001).

Le groupe d'intervention avait une consommation croissante de graines entières de moutarde ou d'huile de soja.

Cette étude a révélé que le groupe d'intervention avait un régime plus de 2 fois plus riche en acide α linoléique que le groupe contrôle (1,8 g versus 0,8 g par jour, p<0.0001).

Le taux d'événements coronariens (critère combiné : infarctus non fatal, infarctus fatal et mort subite) était significativement moindre dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle [39 (7,8%) versus 76 événements(15,12%), p<0.001] ainsi que le taux de mort subite d'origine cardiaque [6 (1,2%) versus 16 (3,2%), p=0.015] et d'infarctus du myocarde non fatal [21 (4,2%) versus 43 (8,6%), p<0.001].

Il a été noté également une réduction significative du taux de cholestérol sérique et d'autres facteurs de risque dans les 2 groupes mais plus spécialement dans le groupe d'intervention.

Dans le groupe d'intervention, les patients à haut risque de coronaropathie ont significativement eu des bénéfices supérieurs par rapport aux patients du groupe contrôle.

Ce régime indo-méditerranéen riche en acide α -linoléique est apparu plus efficace dans la prévention primaire et secondaire des maladies coronariennes qu'un régime conventionnel de type STEP 1 recommandé par le NCEP.

Etude HPS (Heart Prevention Study)

TABLEAU 10 : Récapitulatif des essais de prévention secondaire diététiques

ETUDE	Nombre de Sujets		Inclusion	Age moyen	Randomisation	Durée d'étude	Diététique	Réduction du cholestérol	Résultats
	Régime	Témoins							
Morrisson (121)	50	50	Coronariens	40-78	?	8 ans	Pauvre en graisses	- 29%	Mortalité réduite
Rose (122)	54	26	Infarctus, angor	55 ans	Oui à >15 jours	2 ans	- de graisses, + d'huile de maïs ou d'olive	Maïs -20% Olive=0	Pas d'effets
MRC (123)	123	129	Infarctus	<60 ans	Oui à sortie de l'hôpital	4 ans	Pauvre en graisses	- 17%	Pas d'effet
MRC (124)	199	194	Infarctus	<60 ans	Oui à <3 mois	2 à 6 ans	P/S=2.0 (huile de soja)	- 17%	Diminution des rechutes, mortalité idem
Oslo (125)	206	206	Infarctus	56 ans	Oui mais intervention 20 mois après l'IM	11 ans	P/S=2.4	- 18 %	Diminution morts/IM mais pas la mortalité totale
Bierenbaum (126)	100	100	Infarctus	30-50	Non et entrée 1 à 2 ans après IM	10	P/S=2.6	- 10%	Réduction toute mortalité
Woodhill (127)	221	237	Infarctus	30-59	Oui à 11 semaines	2-7	P/S= 1.5	- 11%	Pas d'effet
DART (128)	1017	1016	Infarctus	56 ans	Oui à 6 semaines	2 ans	↑ Fibres		=0
	1018	1015					↓ Graisses	- 3.4%	=0
	1015	1018					↑ Poissons	=0	-29% de mortalité totale
Singh (129)	204	202	Infarctus	51 ans	Oui à 48 h maxi	1 an	+ de fruits et légumes(400g/j), de céréales, de noix et de poissons	- 0.74 mM vs - 0.32 mM	Réduction de la mortalité totale (21 vs 38)

Lyon Diet Heart Study (130)	204	219	Infarctus	53.5 ans (<70)	Oui à 8 semaines maxi	5 ans	+ de pain, de légumes, de poissons, de fruit (1/j), - de viandes et remplacement beurre par margarine α linoléinique	Pas de différence	Réduction de la mortalité totale de 70% (8 décès vs 20 dans le groupe contrôle)
CHAOS	546 (800ui/j)	967	Coronariens	61.8 ans	Oui	510 jours	Alpha-tocophérol		Réduction de 47% du critère de jugement principal (décès cardio-vasculaires et IM non fatals)
	489 (400UI/j)								
GISSI-Prevenziome Trial	2836 (omega-3)	2830	Infarctus de moins de 3 mois		oui	3.5 ans	Omega-3 ou vitamine E ou les 2		Réduction de 15% du risque de Décès+infarctus non fatal+AVC De 14% du décès toute cause De 17% du décès CV
	2830 (Vitamine E 300 U/J)								
	2828 (les 2)								
Etude indo-méditerranéenne de Singh et al	499	501	Angine de poitrine, infarctus, haut risque cardio-vasculaire	49 ans	oui	2 ans	régime riche en graines, fruits, légumes verts, noix et amandes	Cholestérol total : 12.2% LDL-chol : -17.6%	Réduction de 50% du taux d'évènements coronariens, de 31% des infarctus non fatals et de 63% des morts subites. Pas de diminution significative de la mortalité totale

EN CONCLUSION

Les études nutritionnelles de prévention cardio-vasculaire permettent de porter toute notre attention sur le rôle majeur des acides gras sur les processus d'installation de l'athérosclérose et surtout de son aggravation.

L'intervention diététique s'avère particulièrement efficace en prévention secondaire et cette efficacité n'apparaît pas médiée par des variations importantes des taux des lipides circulants mais plus volontiers par leur impact sur les différents processus impliqués dans les complications de l'athérosclérose :

- *l'instabilité de la plaque*
- *l'inflammation lésionnelle*
- *la thrombose*
- *les troubles du rythme cardiaque*

L'efficacité de la diète méditerranéenne et de l'enrichissement en AGPI $\omega 3$ peut s'expliquer par l'impact spécifique de certains AG sur les mécanismes physiopathologiques de la plaque compliquée et ses conséquences cliniques :

- *Le régime méditerranéen pauvre en AGS et riche en acide oléique diminue les phénomènes de peroxydation lipidique au niveau des lipoprotéines, des membranes cellulaires et des lipides insérés dans les plaques athéromateuses ➔ réduction de l'inflammation péri-lésionnelle (Arroyo.L.H. ,1999).*
- *En outre ce type de régime est riche en anti-oxydants de sources variées.*
- *Le régime méditerranéen prévient certainement la défaillance mécanique du cœur au cours et au décours de l'ischémie myocardique.*
- *Les AGPI $\omega 3$ ont également un rôle de prévention des arythmies ventriculaires malignes et donc un rôle dans la prévention de la mort subite (Bilman.G.E., 1999 et Mc Lennan.p.l., 1990).*
- *Les modifications diététiques modifient radicalement les contenus lipidiques des membranes cellulaires et donc la composition chimique des cellules et aussi celles des plaquettes et donc des fonctions plaquettaires.*

Mise en application pratique des données de la littérature pour l'amélioration des pratiques professionnelles

(en prévention secondaire cardio-vasculaire)

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, l'utilité des recommandations médicales (RM) (*Institute of Medicine 1990 ; ANAES 1997*) est discutée. Certains auteurs se sont interrogés sur leur capacité à améliorer la qualité des soins.

Ainsi, dès 1987, l'utilité et l'efficacité des conférences de consensus (CC) ont été mises en cause (*Kosecoff 1987*). Kosecoff a analysé l'évolution des pratiques, après diffusion (par mailing et publications dans les journaux médicaux) des recommandations de 4 CC du NIH (prise en charge du cancer du sein localisé, réalisation de la césarienne, pontage coronarien, recherche des récepteurs des stéroïdes au cours du cancer du sein). Le suivi de 12 recommandations issues de ces 4 CC a été évalué. L'adhésion des praticiens aux recommandations n'a pas significativement changé en moyenne entre avant et après la diffusion de ces recommandations : 52 % d'adhésion au cours de la première période de mesure avant diffusion (13 à 24 mois avant), 57 % au cours de la seconde période avant diffusion (0 à 12 mois avant), 57 % au cours de la période après diffusion (9 à 21 mois après diffusion). Kosecoff soulignait que certaines recommandations étaient déjà très suivies avant la diffusion du consensus. Cet article qui ne montrait pas de changement après diffusion de recommandations issues de CC est toujours cité en référence, bien que discutable du fait de la méthode utilisée pour l'évaluation de l'impact des CC (étude avant-après).

En réalité, la mise en œuvre et l'évaluation de l'impact des RM constituent une étape fondamentale qui est trop souvent négligée par leurs promoteurs. Les sociétés scientifiques s'arrêtent souvent à la simple diffusion ou publication de textes de recommandations. Les pouvoirs publics mettent en place des politiques de maîtrise des dépenses de santé sans toujours savoir si de telles politiques ont démontré leur efficacité dans d'autres contextes et sans mettre en place les moyens de les évaluer. À titre d'exemple, à ce jour, plus de 5 ans après la mise en place des références médicales opposables, aucune étude n'a évalué l'impact de celles-ci sur la pratique selon une méthodologie jugée valide.

Jusqu'en 1993, Grimshaw ne recense que 91 études publiées évaluant selon une méthodologie rigoureuse l'impact de différentes modalités de mise en œuvre des RM sur les pratiques ou les résultats des soins (*Grimshaw 1993*).

La documentation réalisée et diffusée par l'ANAES récemment nous éclaire sur les bonnes pratiques pour améliorer la diffusion de l'information médicale et les pratiques professionnelles ainsi que sur la méthodologie adéquate d'analyse de la littérature qui permet d'élaborer et de rédiger des recommandations professionnelles scientifiquement valide et ayant un niveau de preuve scientifique suffisamment élevé pour faire l'objet d'une stratégie de diffusion auprès d'un public cible.

C'est l'objet du chapitre suivant. Je décrirai ensuite une expérience originale des acteurs de santé du DOUAISIS pour améliorer la prévention secondaire cardiovasculaire dans leur secteur d'exercice.

Le programme douaisien ATOUT CŒUR a mis en place des formations de médecins généralistes en prévention secondaire cardio-vasculaire en se basant sur le constat que les mesures de prévention cardio-vasculaire notamment secondaire étaient peu appliquées sur le terrain. Ainsi, le programme ATOUT CŒUR a été basé sur :

- des RM « locales » de haut niveau de preuve scientifique
- des modalités originales de réunions médicales prioritairement interactives.

L'expérience douaisienne décrite a débuté en 1995, soit 5 ans avant la publication des recommandations de l'ANAES sur les 2 thèmes suivants qui auraient éclairé la démarche des acteurs de santé douaisiens :

- *GUIDE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS en janvier 2000*
- *EFFICACITE DES METHODES DE MISE EN ŒUVRE DES RECOMMANDATIONS MEDICALES en janvier 2000*

Le programme ATOUT CŒUR :

Formation des médecins généralistes en diététique préventive dans le Programme ATOUT CŒUR du Douaisis (programme de valorisation de la prévention secondaire cardiovasculaire).

En 1995, pour réduire la mortalité après infarctus, il était recommandé de corriger tous les facteurs de risque :

- le surpoids
- le diabète
- l'hypercholestérolémie
- le tabagisme
- l'hypertension artérielle
- la sédentarité
- la diététique, l'alimentation riche en graisse ou en cholestérol ...

et ceci reste toujours vrai.

Pour un médecin généraliste, il pouvait s'avérer difficile de corriger tous ces facteurs de risque à la fois, ou de définir une priorité d'action et à fortiori pour le patient de suivre ces recommandations.

Par ailleurs, peu d'études d'intervention étaient publiées pour tous ces facteurs de risque notamment celles qui concernaient les règles hygiéno-diététiques et elles étaient très mal connues du public médical non spécialisé dans la prévention. Ainsi, d'importants efforts avaient (et sont toujours) réalisés par l'industrie pharmaceutique pour supporter la réalisation d'études d'intervention pharmacologique et pour communiquer auprès des médecins leurs résultats mais beaucoup moins d'investissements humains ou financiers ont été consacrés à la diffusion des résultats d'interventions diététiques en prévention primaire ou secondaire cardio-vasculaire.

Il avait été démontré pour deux facteurs de risque une diminution en prévention secondaire de la mortalité coronarienne ^{et}/ou totale (hypercholestérolémie, alimentation) et de nombreux arguments étaient l'efficacité de la lutte contre la sédentarité et le tabagisme.

Toutefois, même si ces faits sont bien documentés et ont fait l'objet de nombreuses recommandations thérapeutiques auprès du corps médical, la correction effective de ces facteurs de risque après infarctus myocardique paraissait nettement insuffisante.

Pour certains de ces facteurs de risque, quelques études démontraient une diminution du risque de récurrence d'infarctus ou une amélioration de critères intermédiaires (réduction de lésions angio-coronarographiques, de l'épaisseur de la paroi artérielle ou de l'épaisseur intima-média...) mais elles n'objectaient pas toujours de réduction de la mortalité cardio-vasculaire et encore moins de la mortalité totale qui sont les critères d'efficacité intéressants ! La communication médicale véhiculée par la presse médicale, les 'experts' ou l'industrie pharmaceutique amalgamait volontiers ces différents résultats ce qui rajoutait à la confusion des messages reçus et perçus par les médecins et favorisait certainement la faible application des mesures de prévention sur le terrain.

A partir de ce constat, et dès 1995, plusieurs médecins du secteur de Douai ont eu le souci de valoriser la prévention secondaire des maladies coronariennes dans le Douaisis en clarifiant les messages de prévention secondaire (et uniquement ceux-là car ils étaient les plus documentés et avaient démontré un haut niveau de preuves scientifiques selon la méthodologie dite « médecine basée sur les faits » ou « evidence-based-medicine »).

Historique de la mise en place du programme Atout Cœur

La mise en place du programme

Ces médecins décidèrent dans un premier temps d'analyser ensemble les éventuelles causes de l'écart entre les objectifs thérapeutiques qu'il aurait été souhaité d'atteindre en prévention secondaire coronarienne et les maigres résultats observés sur le terrain.

Plusieurs hypothèses concernant ce défaut d'application des mesures de prévention secondaire coronarienne ont été évoquées :

- mauvaise connaissance des objectifs thérapeutiques en prévention secondaire cardiovasculaire
- confusion entre des messages parfois contradictoires (avis d'expert, recommandations données sans validation scientifique, message de l'industrie pharmaceutique...)
- formation médicale initiale ne préparant pas les médecins à diffuser les messages de prévention
- mauvaise compliance des patients pour modifier les règles d'hygiène de vie
- faible utilisation des ressources locales existantes pour aider les médecins généralistes à atteindre les objectifs thérapeutiques :
 - peu d'avis spécialisé demandé en lipidologie
 - faible recours aux consultations diététiques
 - faible recours aux consultations d'aide à l'arrêt du tabac

Le programme ATOUT CŒUR a donc été élaboré pour tenter d'apporter une réponse à cette problématique.

Le programme a comporté le développement de moyens et de stratégies tels que :

- l'élaboration de recommandations basées sur le niveau de preuve scientifique
- la clarification des messages pour une meilleure accessibilité pour tous
- l'élaboration d'un annuaire des ressources disponibles dans le Douaisis
- une réflexion sur des méthodes pédagogiques auprès des médecins généralistes
- l'évaluation de l'impact des actions mises en oeuvre

L'année suivant l'élaboration du programme ATOUT CŒUR, le mauvais état des lieux supposé de la prévention secondaire cardio-vasculaire était confirmé par la publication de l'étude Euro-Aspire.

L'étude Euro-Aspire (ASPIRE Steering group, 1996)

L'étude Euro-Aspire publiée en 1996 montre que six mois après une hospitalisation pour un événement coronarien (infarctus, angor instable, pontage, dilatation) :

- 30% des patients continuent à fumer
- 49% présentent une hypertension artérielle non équilibrée
- 49% ont un cholestérol total supérieur à 5,5 micromol/l
- 33% présentent un surpoids

Cette étude permettait de valider l'objectif du programme ATOUT CŒUR.

Méthodologie suivie pour améliorer la mise en place des recommandations en prévention secondaire coronarienne

La stratégie suivie pour le programme ATOUT CŒUR a été la suivante :

- développement de moyens concrets :
 - *développement d'un outil de communication : la plaquette ATOUT CŒUR*
 - *l'élaboration de recommandations basées sur le niveau de preuve scientifique*
 - *la clarification des messages (accessibles à tous)*
 - *l'élaboration d'un annuaire des ressources disponibles dans le Douaisis*
- définition et utilisation de méthodes d'enseignement adaptées à la médecine générale et s'appuyant sur les ressources
- une méthodologie d'évaluation

La plaquette de communication ATOUT CŒUR (ANNEXE)

L'objectif de cette plaquette est double :

- Résumer (synthétiser) les recommandations thérapeutiques et les résultats attendus par le bon contrôle de 4 facteurs de risque en prévention secondaire coronarienne (tabac, sédentarité, alimentation, et hyperlipémies)
- Informer les médecins généralistes sur les ressources locales aptes à les aider à corriger ces 4 facteurs de risque (annuaire de ressources)

Dans un premier temps, il a été nécessaire de faire une analyse aussi objective que possible de la littérature pour définir des recommandations scientifiquement validées et ensuite de les clarifier pour élaborer une synthèse exacte et pratique dans le cadre de la médecine générale. Un état des lieux des ressources locales a été également réalisé.

Elaboration des recommandations scientifiquement validées

Facteurs de risque

Préalablement, un premier choix parmi les facteurs de risque cardio-vasculaire a été effectué afin de concentrer tous les efforts de formation sur des actions de prévention « coût-efficaces ». Ce choix pouvait être réalisé parmi les facteurs de risques suivants :

- le surpoids
- le diabète
- l'hypercholestérolémie
- le tabagisme
- l'hypertension artérielle
- la sédentarité
- la diététique, l'alimentation riche en graisse ou en cholestérol.....

Ainsi, on ne disposait pas de littérature satisfaisante sur réduction pondérale et diminution de la mortalité cardio-vasculaire permettant d'étayer des recommandations.

L'hypertension artérielle était alors un sujet de controverse quand on observait l'impact des traitements anti-hypertenseurs sur la mortalité coronarienne ou totale (cela a beaucoup changé depuis dans ce domaine).

Aucune étude d'intervention dans le diabète n'avait démontré de réduction de la mortalité coronarienne ou totale par la diminution de la glycémie et par ailleurs, nous considérons que le diabète était une maladie suffisamment complexe pour la résumer à un simple facteur de risque lié à la glycémie.

Concernant le tabac et la sédentarité, aucune étude avec groupe contrôle et randomisation ne pourrait jamais être réalisée car infaisable et nous avons choisi de les retenir en se basant sur les seules études d'observations ou de cohortes.

C'est ainsi que seuls 4 facteurs de risque ont été retenus à cette phase d'initiation du programme :

- l'hypercholestérolémie
- le tabagisme
- la sédentarité
- la diététique

Méthode de validation scientifique utilisée

Pour chacun des 4 facteurs de risque initialement retenus (tabagisme, sédentarité, hypercholestérolémie, diététique) un médecin spécialiste du domaine concerné a été chargé de faire une analyse de la littérature, la plus exhaustive possible dans le cadre de la stricte prévention secondaire Cardio-vasculaire.

J'ai été chargée de proposer aux « experts » une grille de lecture utilisant une méthodologie par niveau de preuve scientifique inspirée de la méthode de la Cochrane Collaboration leur permettant de faire cette analyse de la littérature et d'en tirer des recommandations professionnelles pratiques.

Grille de lecture

- Revue aussi systématique que possible de la littérature sur le sujet (au minimum par MEDLINE)
- Stratégie de recherche documentaire par sélection des publications selon les critères suivants :
 - Le type de publication : articles originaux, méta-analyse, résumés (et ne sont pas pris en compte les lettres, les éditoriaux, les revues générales non systématisées)
 - Facteurs étudiés : impact de la correction des facteurs de risques : diététique, tabac, activité physique et dyslipémies.
 - Le type d'étude : Etudes contrôlées on non, réalisées chez l'être humain *in vivo* ayant les critères de jugement suivants : mortalité coronarienne et/ou totale.
 - La méthodologie de l'étude : protocole d'étude permettant de répondre à la question posée

Tableau 11

Facteur de risque	Type d'étude nécessaire pour valider le résultat
DYSLIPEMIE	Étude contrôlée randomisée
DIETETIQUE	Étude contrôlée randomisée
TABAC	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
ACTIVITE PHYSIQUE	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte

- La population étudiée : caractéristiques, nombre de patients, ethnie
- La validation statistique des résultats publiés : significativité statistique
- De cette analyse de la littérature, chaque expert devait dégager les points suivants :
 - Résultats obtenus sur les critères de jugements finaux et significativité statistique

- Valeur de la Réduction du risque absolu (RRA) = Bénéfice absolu (BA) = Risque absolu observé dans le groupe traité (%) - Risque absolu observé dans le groupe contrôle (%)
- Valeur de la Réduction du risque relatif (RRR) = Bénéfice Absolu (ou RRA) (%) / Risque Absolu du groupe contrôle (%)
- Nombre de sujets à traiter pour éviter un événement majeur = 1 / RRA
- Effets secondaires observés (%)

Simplifier et clarifier les messages

De toutes les données de la littérature et de son analyse, il convenait de clarifier et de simplifier les messages des recommandations thérapeutiques à l'usage des médecins généralistes et de leurs patients.

Chaque facteur de risque a fait l'objet d'une fiche « recommandations » reprenant de façon synthétique les données précédentes :

- résultats cliniques attendus : réduction relative du risque de mortalité cardiaque ou totale
- nombre de sujets à traiter pour éviter un décès ou un événement majeur
- modalités pratiques et concrètes d'intervention thérapeutique

Annuaire de ressources

Tous les professionnels de santé et les structures locales ont été ‘inventoriés’ puis répertoriés pour constituer l’annuaire des ressources disponibles pour chaque médecin généraliste du Douaisis dans sa lutte contre les 4 facteurs de risque retenus en prévention secondaire :

- Dyslipémies : coordonnées des endocrinologues et cardiologues, des diététiciennes
- Sédentarité : club Cœur et Santé du Douaisis
- Alimentation : endocrinologues et diététiciennes
- Tabac : Secteur Prévention santé du Douaisis et ses centres répartis sur le territoire (consultation d’aide au sevrage tabagique)

Le programme de formation des soignants

D’emblée, il avait été souhaité que le programme de formation des médecins généralistes s’appuie sur les seules ressources locales. D’autre part, certains médecins généralistes impliqués dès le début de la réflexion d’ ATOUT CŒUR ont souhaité participer à la formation de leurs collègues. Les modalités de formation des médecins généralistes ont donc tenu compte de ces 2 composantes.

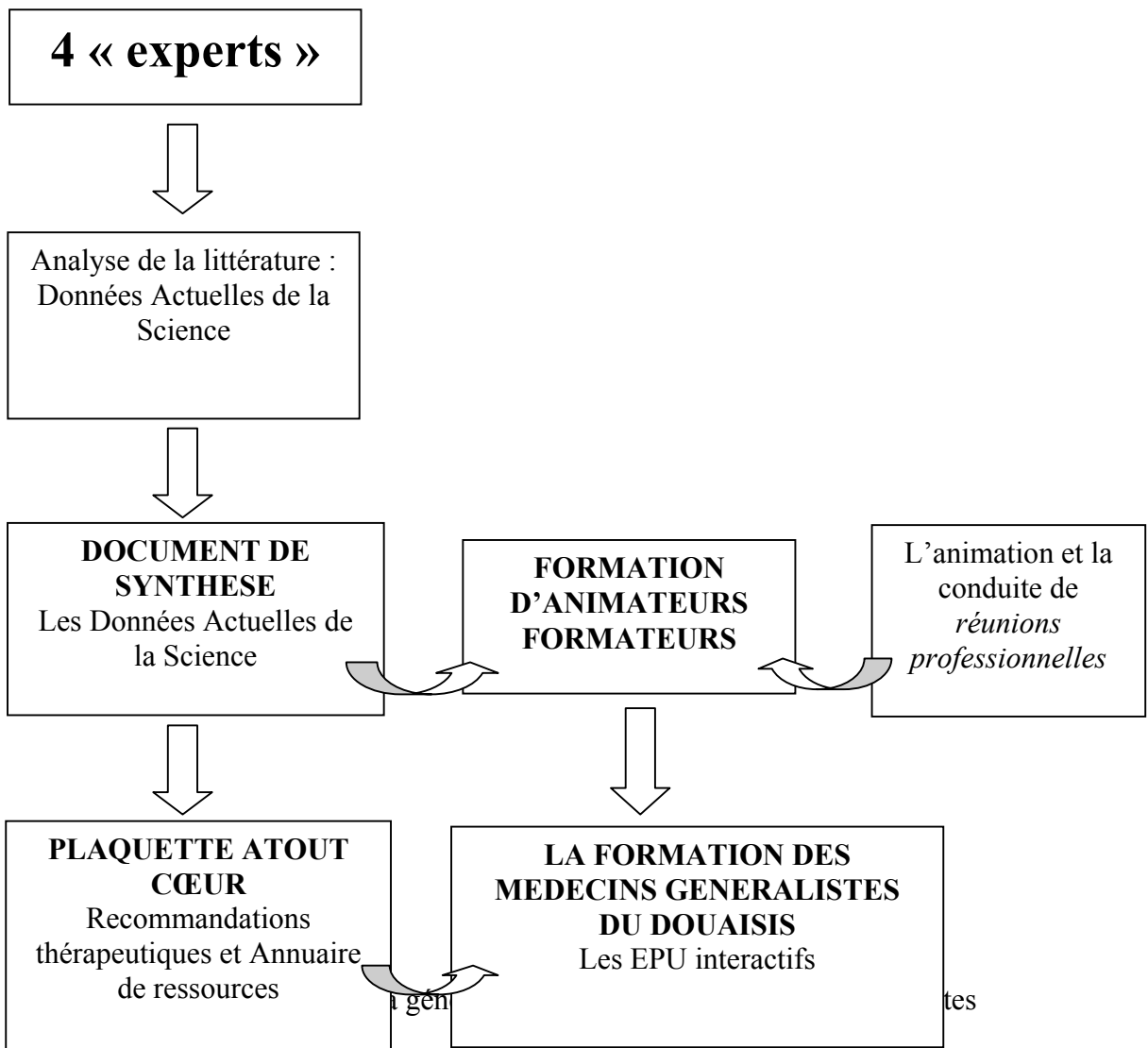
Ainsi, il a été convenu que les médecins généralistes seraient formés dans le cadre d’EPU co-animés par :

- 1 médecin spécialiste
- 1 médecin généraliste
- 1 ou 2 des animatrices du Secteur Prévention Santé
- et éventuellement par 1 diététicienne

Dans un premier temps il a fallu former les formateurs:

- aux données actuelles de la science concernant la prévention secondaire cardio-vasculaire
- aux méthodes d’animation et de conduites de réunions de groupes professionnels

Les données actuelles de la science concernant la prévention secondaire cardio-vasculaire ont été résumées par les 4 experts chargés de réaliser la revue de la littérature sur chacun des 4 facteurs de risque sous forme d’un document de synthèse à l’usage des animateurs-formateurs d’ATOUT CŒUR.



Elaboration d'un document de synthèse utilisable par les formateurs d'ATOUT CŒUR

Les rapports élaborés par chacun des experts ont été réunis dans un document commun.

Ce document a été diffusé à chaque médecin animateur-formateur du programme ATOUT CŒUR (confère plus loin).

C'est donc devenu un document de formation des médecins animateurs-formateurs.

Formation des animateurs- formateurs des EPU ATOUT CŒUR

Le recrutement

Le recrutement des animateurs est basé sur le volontariat. Il a été réalisé par un courrier adressé à l'ensemble des médecins généralistes du Douaisis afin de leur proposer d'être animateurs-formateurs de leurs confrères. Ces médecins volontaires ont renforcé l'équipe initiatrice du programme ATOUT CŒUR.

Avant de mettre en place les EPU de formation des médecins généralistes du Douaisis, les médecins généralistes recrutés en tant qu'animateurs- formateurs ont été initialement formés à :

- La connaissance des études cliniques de prévention secondaire cardiovasculaire
- L'animation et la conduite de réunions

Modalités suivies

Les animateurs-formateurs d'ATOUT CŒUR ont bénéficié d'une formation de trois jours et demi, répartis en trois séminaires.

Le premier séminaire s'est déroulé de la manière suivante :

- Une journée de formation à la conduite de réunion par une formatrice en communication médicale
- Une demi-journée de formation à la connaissance des études cliniques de prévention secondaire cardiovasculaire par les quatre experts chargés de réaliser l'analyse de la littérature sur les quatre facteurs de risque retenus.

La formation à l'animation et à la conduite de réunion a été poursuivie lors des deuxième et troisième séminaires.

Mise en place d'EPU interactifs de médecins généralistes

- *Première phase en 1998 : EPU interactifs avec méthodologie dite de « résolution de problèmes » (la méthodologie d'étude de cas cliniques).*

Dix mini- EPU ont été programmés de mars 1998 à début juin 1998 (série EPU 98). Ces EPU sont animés en général par un médecin généraliste assisté de médecins spécialistes (cardiologues ou endocrinologues), parfois par une diététicienne et toujours avec les animatrices du Secteur de Prévention Santé du Douaisis (Consultations d'Aide à l'arrêt du tabac).

Les EPU 98 ont été animés selon le mode de « résolution de problèmes » (un cas clinique par facteur de risque donc 4 au total).

Les médecins généralistes du Douaisis sont invités par secteur d'exercice ou de garde (environ 60 médecins généralistes) par courrier. On leur propose deux dates, avec demande de réponse et également une relance téléphonique par un secrétariat téléphonique.

Au total 37 médecins généralistes ont participé aux EPU (l'objectif était de 100 médecins généralistes sur les 240 du secteur du Douaisis).

A la fin de chaque EPU , la plaquette regroupant les recommandations thérapeutiques et l'annuaire de ressources d'ATOOUT CŒUR est remise à chaque participant.

- *La deuxième phase des EPU en 1999 : EPU interactifs avec animation par Métaplan et introduisant la dimension psycho-comportementale dans les changements d'hygiène de vie*

A la suite des résultats de la première campagne d'évaluation du programme ATOOUT CŒUR, la méthodologie des EPU a été modifiée.

Une nouvelle série d'EPU est programmée en 1999 (EPU 99).

Les EPU 99 sont animés selon la technique METAPLAN afin de sensibiliser les médecins généralistes aux techniques de relations soignants-soignés pour faciliter l'apprentissage des messages ciblés d'ATOOUT CŒUR.

La technique METAPLAN est une méthode d'animation et de conduite de réunion de groupes de personnes. Elle utilise plusieurs outils d'animation et le principe de la méthode est de permettre à tous les participants de s'exprimer « anonymement » et au groupe entier de s'approprier l'ensemble des idées et des solutions qui ont été abordées à chaque animation.

Mise en place d'un programme d'évaluation des actions ATOUT CŒUR

L'objectif était d'évaluer l'impact de la formation d'un groupe de médecins généralistes volontaires du Douaisis aux techniques de la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

Protocole

Le protocole de l'évaluation a été établi par l'ORS et cet organisme est aussi chargé d'en assurer la mise en œuvre et l'analyse des résultats

Méthode

Pour répondre à cet objectif, l'étude a reposé sur des informations recueillies au moyen de questionnaires diffusés auprès :

- Des médecins généralistes du Douaisis ayant donné leur accord de participation à l'évaluation du programme
- D'une population dynamique ouverte (cohorte ouverte), constituée de personnes anciennement ou nouvellement reconnues (diagnostiquées) atteintes de maladies coronariennes ou porteuses d'une localisation athéromateuse (qu'elle que soit la localisation ou le type d'athérome) et qui consultent les médecins généralistes participant à l'étude

Répartition des Groupes de médecins généralistes et patients :

- Les médecins généralistes ayant donné leur accord de participation à l'évaluation ont été tirés au sort en 2 groupes : un groupe de médecins généralistes recevant la formation ATOUT CŒUR et un autre groupe n'y participant pas
- Les médecins des 2 groupes étaient les seuls habilités à formuler auprès des personnes qui les consultent pour un problème cardio-vasculaire, une demande de participation volontaire, non obligatoire, à l'étude

Recueil de données

Il s'est fait au moyen de 3 questionnaires :

- Un « auto-questionnaire médecin » rempli par le médecin généraliste : âge, sexe, durée d'exercice, formations médicales continues déjà reçues en prévention cardiovasculaire, autres sources d'informations potentielles utilisées dans ce domaine, place de la ou des formation(s) suivie(s) dans la pratique professionnelle ainsi que les transformations qu'elles apportent.
- Un « questionnaire patient-médecin » pour chaque patient rempli par le médecin généraliste : données cliniques et biologiques, habitudes de vie et suivi des recommandations évaluées par le praticien
- Un « auto-questionnaire patient » rempli par le patient à son domicile : âge, sexe, profession, poids, taille, date du diagnostic, rythme de rencontre avec son médecin, existence ou non de facteur de risque tels que tabagisme, régime alimentaire adapté ou non, pratique d'une activité physique, contrôle du taux de cholestérol, données de l'environnement socioculturel et familial

Critères retenus

L'impact de la formation devait être évalué :

- D'une part chez les praticiens par la recherche d'une appropriation des outils mis à leur disposition (intégration de la méthode dans leur exercice quotidien)
- D'autre part chez les patients par la mesure de la prévalence de quatre facteurs de risque : le tabagisme, la sédentarité, le régime alimentaire et le taux de cholestérol. En plus, une mesure de l'incidence de l'infarctus myocardique devait être mesurée.

Méthode de recrutement des médecins évaluateurs

Les médecins généralistes évaluateurs ont été recrutés sur la base du volontariat par courrier. 56 médecins généralistes se déclaraient volontaires pour être évaluateurs du programme ATOUT CŒUR. 23 participèrent effectivement à la première campagne d'évaluation.

Résultats de la première campagne d'évaluation

Cette première campagne d'évaluation était un état des lieux avant la première série d'EPU mis en place en 1998. Elle servait également à valider les questionnaires mis au point pour cette évaluation.

Les résultats de chaque campagne d'évaluation devaient également servir à réajuster le programme de formation des médecins généralistes.

La première enquête devait se révéler riche d'enseignements pour les promoteurs du programme :

Questionnaires médecins

- 23 questionnaires « médecins » ont été retournés sur les 56 envoyés aux médecins évaluateurs volontaires soit 41%
- 96 questionnaires « patients » remplis par les médecins (4 /médecins en moyenne) et 93 questionnaires retournés par les patients eux-mêmes soit 97%
- Connaissance des mesures de prévention par les médecins :
 - 96% d'entre eux connaissaient avant les mesures efficaces de prévention cardiovasculaires dont 90% par lecture professionnelle et 5% par séance d'information et 57% par plusieurs sources d'informations. Plus de 80% citent le sevrage tabagique, l'alimentation, l'activité physique, la baisse du cholestérol et le contrôle de l'HTA comme mesures les plus efficaces en prévention secondaire. Pour 1/3 d'entre eux, le respect des mesures de prévention ne baisserait que de 11% à 20% le risque d'incidents (surtout pour les médecins de moins de 43 ans) mais pour 73% des médecins de plus de 43 ans, cette baisse est de plus de 20%.
- 70% des médecins disent appliquer souvent les mesures de prévention et 82.6% se renseigneraient sur le respect de ces mesures auprès des patients. Les médecins âgés se disent plus concernés par le changement de méthodes que les plus jeunes pour faire respecter les mesures de prévention .

Questionnaires « patients » remplis par les médecins

Age moyen de l'échantillon : 60.3 ans

Sexe ratio : 5 hommes/1 femme

73.5% ont une atteinte coronarienne

17.5% une atteinte carotidienne

23% une atteinte artérielle des membres inférieurs

Questionnaires remplis par les patients

- selon le facteur de risque, 35 à 67% ont corrigé leur mode de vie
- 40 à 78% disent que ces changements résultent des conseils de leur médecin généraliste et peu suite aux conseils des médecins spécialistes

A la suite des résultats de cette enquête, il apparaissait que *le pivot du changement comportemental des patients est le médecin généraliste* tout au moins dans le Douaisis et que les médecins de plus de 43 ans étaient prêts à modifier leur façon de faire pour favoriser ce changement.

Il apparaissait aussi que les médecins connaissent assez bien les mesures de prévention (et ce par l'intermédiaire de plusieurs canaux d'information), tout en sous estimant l'impact de celles ci sur les incidents cardio-vasculaires. Le contenu et les modalités de la 2^{ème} série d'EPU (1999) a tenu compte de cette étude et a visé à favoriser l'écoute des difficultés rencontrées par les médecins pour entraîner les changements d'hygiène de vie chez leurs patients et aussi à préciser l'impact des mesures de prévention en clinique.

Enfin, les patients répondent plus favorablement aux enquêtes que les médecins mêmes volontaires.

Résultats de la deuxième campagne d'évaluation

Les résultats de cette campagne ne sont pas encore analysés à ce jour. L'ORS ayant redéfini entre temps ses missions, il est peu probable que le matériel recueilli soit utilisé.

Enquête sur la motivation des médecins généralistes pour l'application des messages de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires dans le Douaisis

Une autre enquête a été menée auprès des médecins du Douaisis pour mesurer leur intérêt pour la prévention secondaire cardio-vasculaire et surtout pour clarifier ce qui leur paraissait être le ou les facteurs favorisant leur application sur le terrain de la médecine générale.

Ce travail a été réalisé dans le cadre de la thèse de médecine générale de Fabienne Moret sous la supervision de l'ORS (Moret-Galand.F., 1999).

Il s'agit d'une enquête descriptive par questionnaire téléphonique auprès de 3 groupes de médecins :

- Groupe 1 : 7 médecins animateurs-formateurs du programme Atout Cœur (sur 10 prévus)
- Groupe 2 : 11 médecins ayant participé à au moins 1 des EPU Atout Cœur (sur 10 prévus)
- Groupe 3 : 22 médecins n'ayant jamais participé à une des actions Atout Cœur (sur 20 prévus)

40 médecins ont donc participé à l'enquête sur 56 contactés. Les questionnaires sont de 2 ordres :

général : opinion sur la prévention, et sur l'éducation du patient

- Bien sûr 100% des médecins sont favorables à la prévention et 77% estiment l'éducation du patient comme importante. Celle-ci doit être réalisée par plusieurs acteurs : médecin généraliste (100%), médecin spécialiste (100% dans les groupes 1 et 2 mais pour 86% des médecins du groupe 3), par diverses institutions ou éducateurs spécialisés (50% à 77% d'entre eux)
- Moyens utiles à la mise en place de l'éducation du patient [question ouverte] : réseau de soins (57% dans le groupe 1, 27% groupe 2, 9% groupe 3), dialogue (29% groupe 1, 64% groupe 2, 45% groupe 3), consultations régulières (9% groupe 2), autres (14 à 27%). Pour les 3 groupes la connaissance du patient est un atout de son éducation
- Difficultés rencontrées pour l'éducation du patient : manque de temps (18 à 71% selon le groupe) milieu socio-économique (14 à 64%) manque de motivation du patient (9% groupe 2, 23% groupe 3)
- Stratégie à mettre en place pour pouvoir intégrer l'éducation dans la prise en charge globale du patient [question ouverte] : réseau de soins (57% groupe 1, 36% groupe 2, 0% groupe 3), école (23% groupe 3), valorisation de la prévention [rémunération de l'acte d'éducation ?] (18% groupe 3)

- Moyens qui permettrait d'impliquer davantage de médecins dans la prévention : temps (71 à 86%), meilleure rémunération (100% groupe 1, 73% groupe 2, 45% groupe 3), cotation de l'acte d'éducation (71% groupe 1, 55% groupe 2, 36% groupe 3)
- 95 à 100% considèrent la prévention secondaire cardio-vasculaire comme un thème d'intérêt important

spécifique : motivations ou attentes concernant la formation ATOUT CŒUR

Groupe 1 des animateurs-formateurs

- Motivations pour participer au programme ATOUT CŒUR : thème 100%, formation plus complète 86%, participation active des médecins généralistes 100%, facilités d'échanges 71%, formation à la communication 86%
- Impact sur la pratique 100%, sur les patients 86%, meilleur contrôle des facteurs de risques 100%

Groupe 2 des participants aux EPU

- Attentes des participants : intérêt pour le thème 100%, complément d'informations 73%
- Réponses aux attentes après les EPU : oui à 91%
- Utilisation de l'annuaire des ressources : 27% au moins 1 fois
- Impact sur la pratique quotidienne : non 82%

Groupe 3 des non participants aux actions ATOUT CŒUR :

- Raisons évoquées pour leur non-participation : participation rare aux EPU 59%, thème 91%, information sur le sujet déjà connue 59%
- Position vis-à-vis de la prévention secondaire cardio-vasculaire : nécessité trop de temps 14%, utopie 100%, mérite que l'on s'y consacre 95%, parfois impossible 91%
- Attentes éventuelles d'une formation à la prévention secondaire : aspects pratiques 45%
- Aides utilisées en prévention secondaire cardio-vasculaire : associations de patients 27%, hôpital 82%, association ATOUT CŒUR 14%, aide à l'arrêt du tabac 55%, Secteur Prévention santé 18%, aide aux conseils diététiques 55%, diététiciennes 91%.

discussion

Ayant pour objectif d'améliorer les pratiques professionnelles des médecins du Douaisis dans le cadre la prévention secondaire cardio-vasculaire, le programme ATOUT CŒUR utilise :

- Des recommandations basées sur un niveau de preuve scientifique après une analyse de la littérature pour chacun des 4 facteurs de risque. Quatre médecins spécialistes (experts) ont été chargés de l'étude de la littérature. Il a été proposé aux experts une grille de lecture utilisant une méthode de gradation par niveau de preuve scientifique inspiré de la Cochrane Collaboration. Chaque expert a fait une revue systématique de la lecture sur le sujet par MEDLINE. Il est établi une stratégie de recherche documentaire en utilisant une sélection : selon le type de publication (articles, méta-analyse), selon le type d'étude (études comparatives chez l'homme in vivo), selon la méthode d'étude (objectif de l'étude, efficacité thérapeutique, études contrôlées randomisées), selon les populations étudiées et selon la méthode de validation statistique.
- Un outil de communication : « la plaquette ATOUT CŒUR ». Cette plaquette comprend une présentation des recommandations thérapeutiques et des bénéfices cliniques attendus pour chacun des 4 facteurs de risque (hypercholestérolémie, tabac, sédentarité, diététique). Ces recommandations ont été tirées de l'analyse de la littérature puis ont été simplifiées pour être un outil adapté à la médecine générale. La plaquette comprend également un annuaire qui informe les médecins généralistes sur les ressources locales à leur disposition pour les aider en cas de besoin.
- Une formation des médecins généralistes en utilisant une méthode d'animation basée initialement sur la méthodologie de « résolution de problème » puis sur une méthodologie d'animation par MétaPlan (animation par cartes anonymisées) qui permet d'aborder avec les médecins généralistes leurs difficultés d'obtenir l'adhésion thérapeutique des patients pour modifier leur hygiène de vie, telles qu'ils les rencontrent pour appliquer les mesures de prévention secondaire

Ce programme a été mis en place à partir de 1996 et ses promoteurs ont également fait intervenir un organisme extérieur pour l'évaluation de l'impact sur les connaissances et pratiques professionnelles en prévention secondaire cardio-vasculaire, ainsi que de l'impact sur les connaissances et comportements des patients des mêmes médecins, en comparaison avec un groupe contrôle.

Ce n'est que plus tard qu'ont été publiées les recommandations françaises par l'ANAES sur l'analyse de la littérature et sur les méthodes d'élaboration et de diffusion des recommandations professionnelles.

Il est intéressant de mettre en perspective ce qui a été mis en œuvre dans le programme ATOUT CŒUR avec les publications de l'ANAES qui font référence.

L'ANAES propose une démarche qui consiste à identifier les niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature et à formaliser les recommandations prenant en compte les informations fournies. Ainsi 4 étapes successives sont analysées :

- l'identification des informations
- la sélection des articles à étudier
- l'analyse des articles

- la synthèse de la littérature
- la rédaction des recommandations

Apprécier la crédibilité de la publication, et définir l'applicabilité des informations sont les deux objectifs de cette méthodologie.

L'étape initiale est une recherche documentaire :

- interrogation de banques de données bibliographiques : MEDLINE, Embase, Pascal, etc...
- recherche de la littérature « grise » (production non indexée dans les catalogues officiels d'édition et dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) : Congrès, études non publiées, etc...
- dépouillement de revues : British Medical Journal, JAMA, Lancet, etc...

L'abondance des références nécessite une sélection avec un esprit critique privilégiant la qualité de l'information.

Cette analyse de la qualité de la littérature permet de retenir les articles pertinents dont les résultats vont être utilisés pour rédiger le document d'argumentaire. C'est l'étape initiale du travail qui en garantit la qualité.

Pour sélectionner et analyser les articles, il est préconisé d'utiliser une grille de lecture applicable à tous les types de publications. Cette grille comporte huit critères d'évaluation :

- objectif de l'étude
- type de protocole utilisé
- facteur(s) étudié(s)
- critère(s) de jugement
- population source et sujets étudiés
- facteurs de confusion potentiels et les biais
- analyse statistique
- conclusions des auteurs

Toutefois, selon le type de recherche effectuée ou de résultat attendu, certains types d'articles seront considérés comme plus pertinents afin de répondre aux questions posées, par exemple :

- incidence d'une maladie en épidémiologie : suivi de cohorte ou de population
- relation de causalité entre un facteur et une maladie : suivi de cohorte en cas de facteur fréquent mais non contrôlable ou étude contrôlée et randomisée en cas de facteur fréquent et contrôlable
- efficacité d'un traitement : étude contrôlée, randomisée
-

Des grilles de lecture ont été proposées par l'ANAES selon le type d'articles :

- revues de synthèse
- articles thérapeutiques
- articles diagnostiques
- articles de causalité
- articles de pronostic
- articles épidémiologiques
- documents de recommandations

Trois types de questions sont appliquées à ces 8 critères :

1. Y a-t-il dans l'article l'information pour le critère ?
2. La façon dont le critère a été abordé est-elle correcte ?
3. Si la façon d'aborder le critère est incorrecte, cela menace-t-il la validité de l'étude ?

Ces grilles de lecture permettent de réaliser une lecture rapide et homogène des articles présélectionnés. Elles permettent de formaliser les critères de sélection finale des articles qui seront utilisés. Les grilles de lecture type proposées doivent être adaptées et personnalisées à chaque thème d'étude, à chaque question posée. Ces grilles ont pour objet de faciliter la lecture de la littérature et d'y identifier les principaux éléments méthodologiques.

Dans le programme ATOUT CŒUR, le travail d'analyse de la littérature réalisé devait répondre à la question suivante :

« LE TRAITEMENT DE CERTAINS FACTEURS DE RISQUE REDUIT-IL LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DES SUJETS AYANT DES ANTECEDENTS CORONARIENS, ET PLUS SPECIALEMENT REDUIT-IL SIGNIFICATIVEMENT LA MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE ET/OU TOTALE ? »

Pour répondre à cette question, les spécialistes (experts) ont fait chacun une analyse de la littérature de chacun des 4 facteurs de risques traditionnels du risque cardio-vasculaire. Par rapport aux recommandations de l'ANAES, est-ce que leur méthodologie répond aux critères de qualité préconisés ?

Pour satisfaire aux critères de l'ANAES, la recherche documentaire doit être exhaustive et l'utilisation de la grille de lecture d'un article thérapeutique édité dans ces recommandations est proposée.

L'exhaustivité de la recherche documentaire n'a certainement pas été respectée avec toute la rigueur voulue car seule la banque de données du MEDLINE a été utilisée. Les autres banques de données bibliographiques (EMBASE, PASCAL,...) n'ont pas été interrogées, ni la littérature grise ou le dépouillement systématique de revues scientifiques (JAMA, Lancet, BMJ,...).

Si on confronte le travail réalisé par les spécialistes (experts) à la grille de lecture d'un article thérapeutique proposé par l'ANAES, on constate que, globalement, cette analyse de la littérature faite par les spécialistes (experts) d'ATOUT CŒUR satisfait à la majorité des critères de qualité de l'ANAES, les limites étant dues surtout à la pauvreté de la littérature concernant certains facteurs de risque tels le tabac et l'exercice physique ou à l'impossibilité éthique de réaliser des études prospectives, randomisées et contrôlées (tabac).

Tableau 12 : Comparaison de l'analyse de la littérature par les experts d'ATOUT CŒUR aux critères de l'ANAES

Critères ANAES	Facteurs de Risque	<i>Diététique</i>	<i>Cholestérol</i>	<i>Exercice physique</i>	<i>Tabac</i>
Les objectifs des articles étudiés sont clairement définis ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
Les études étaient essentiellement		<i>R</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i> ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée ?		<i>Oui +/-</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
L'analyse statistique est adaptée		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>?</i>	<i>Oui</i>
L'analyse est faite en intention de traiter		<i>Oui</i> <i>2études /3</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
La signification clinique est donnée ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui pour 1 étude</i>	<i>Oui</i>
Les modalités de traitement sont applicables en routine ?		<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>

R=Randomisée - P=Prospective

Secondairement, une synthèse de la littérature permet de préparer la rédaction de recommandations. Cette synthèse comporte plusieurs éléments :

- les articles sont classés selon leur niveau de preuve scientifique
- l'évidence scientifique si toutes ou la majorité des études répondent à ou aux question(s) posée(s)
- le grade des recommandations (A si l'évidence scientifique est forte, B si elle est présumée favorable, C si elle est fondée sur des études de faible niveau scientifique)

Dans le cadre des recommandations ATOUT CŒUR, il n'y pas eu de rédaction synthétique selon cette présentation préconisée par l'ANAES en dehors des niveaux de preuve scientifique puisque seuls les études ayant un fort niveau de preuve étaient commentées. Toutefois, l'évidence scientifique est suggérée pour les facteurs de risque Diététique et Cholestérol. L'exercice physique et le tabac sont l'objet d'un accord professionnel fort pour l'efficacité thérapeutique.

La rédaction des recommandations a fait l'objet de 2 documents :

- un pour les formateurs-animateurs d'EPU (document intégral) où figurent les informations qui leur étaient utiles pour argumenter les informations pendant les EPU :
 - Réduction du Risque Absolu
 - Réduction du Risque Relatif
 - Bénéfice clinique Absolu
 - Nombre de Sujets à Traiter pour éviter un événement majeur
 - Effets secondaires observés
- un pour les participants aux EPU (la plaquette ATOUT COEUR)

La volonté des promoteurs et participants au programme ATOUT CŒUR était de montrer des résultats thérapeutiques clairs, et mesurables en terme d'efficacité.

En outre, la plaquette ATOUT CŒUR devait être un document synthétique et pratique, utilisable en pratique courante. Il devait comporter des stratégies thérapeutiques ou des conseils simples notamment en diététique, ainsi que des conseils clairs sur l'utilisation des hypocholestérolémiants, notamment les statines (posologie, surveillance).

Après l'étude de la littérature, les recommandations thérapeutiques du programme ATOUT CŒUR ont fait l'objet d'une diffusion dans le cadre d'un programme de formation des soignants.

Les EPU du programme ATOUT CŒUR étaient co-animés par un médecin spécialiste, un médecin généraliste, parfois une diététicienne et un ou deux animateurs du Secteur Prévention Santé spécialisés dans le sevrage tabagique.

La première étape fut la formation des formateurs sous forme de séminaires.

Puis la seconde étape celle des EPU interactifs animé selon la méthode de « résolution de problème » (études de cas) pour la première série (EPU de l'année 1998) » animé selon la technique Méta-plan pour la deuxième série (EPU de l'année 1999).

La méthode de diffusion des recommandations par EPU s'est donc étoffée la deuxième année d'une technique d'animation propre à faciliter l'expression et la résolution des problèmes de communication médecin-malade qui préoccupaient les participants des EPU de la première année.

L'ANAES, dans son document de Janvier 2000 sur l'amélioration des pratiques professionnelles a fait une analyse de la littérature sur les méthodes de diffusion des recommandations médicales ou les références médicales et rapporté les résultats d'études contrôlées comparant leur efficacité respective.

Ainsi, sont décrites :

➤ *Interventions inefficaces :*

- la diffusion simple de documents imprimés sur les pratiques et les résultats de soins (courriers à l'ensemble des spécialistes, publications dans le journal d'une spécialité, diffusion à des associations de malades,...)
- la formation médicale continue (FMC) dans ses formes traditionnelles (présentations formelles, cours, enseignements, assurant une transmission passive de l'information)

- *Interventions d'efficacité discutable ou non clairement démontrée :*
 - le leader d'opinion qui est défini comme « un professionnel de santé désigné par ses collègues comme influent en terme de formation au niveau local »
 - la démarche qualité ou « amélioration continue de la qualité »
- *Interventions d'efficacité démontrée, mais avec un effet intervention limité*
 - l'audit-retour d'information qui est défini comme « tout résumé d'une performance de soins réalisés sur une période donnée et pouvant être transmis *a posteriori* au médecin sous quelque forme que ce soit, écrite, orale ou par informatique » (nombre d'examens prescrits, coûts des examens prescrits, adéquation aux recommandations de l'ensemble des praticiens, pourcentage d'une pratique donnée qui a été considérée comme appropriée ou non appropriée...). Il peut être spécifique de l'activité d'un praticien ou concerner un groupe de praticiens. Ce retour d'information est considéré comme passif lorsqu'il n'est pas demandé par le prestataire de soins ou actif lorsque le prestataire est impliqué.
 - la FMC interactive : groupes de travail (*workshops*), groupes de discussion, sessions de formation individualisées ou toute intervention assurant un apprentissage interactif avec participation des médecins formés (jeux de rôle, discussions par cas...).
- *Interventions d'efficacité démontrée ayant un effet intervention important*
 - les visites à domicile faisant intervenir la visite d'une personne spécialement formée au lieu d'exercice du professionnel de santé afin de lui fournir une information sur un sujet précis. Cette formation peut inclure des éléments de la pratique propre du médecin.
La « visite à domicile », largement utilisée par ailleurs par l'industrie pharmaceutique, a été proposée dans le domaine du médicament (afin de promouvoir par exemple l'utilisation préférentielle de médicaments moins toxiques ou moins dangereux), puis pour d'autres domaines de pratique clinique. Cette stratégie prend aussi en compte les connaissances et motivations du prescripteur et peut être orientée sur certaines catégories de cliniciens, par exemple les plus susceptibles de changer leur comportement ou les plus gros prescripteurs. Elle peut être mise en œuvre par des leaders d'opinions ou d'autres professionnels et être associée à d'autres types d'interventions.
En France, la méthode de « Visites Confraternelles » a été appliquée par l'Assurance Maladie dans le cadre du Diabète de Type 2 et de l'Hypertension Artérielle en 1998-1999 (visites des médecins généralistes par les médecins conseils à l'occasion de chaque demande de mise en Affection de Longue Durée, remise et commentaires sur les recommandations de l'ANAES sur la prise en charge de ces maladies chroniques). Cette application n'a pas fait l'objet d'une procédure d'évaluation rigoureuse mais a été « encadrée » par 2 enquêtes

nationales par la CNAM sur la qualité de prise en charge ambulatoire du Diabète de type 2 (jugée sur la prescription des examens de surveillance) en 1998 et en 1999 sur la (1 avant et 1 après les « visites Confraternelles »). La 2^{ème} enquête montre que les examens prescrits pour la surveillance du Diabète ont augmenté dans un sens favorable.

- les rappels au moment de la prescription (*reminders*). On regroupe sous ces termes toutes les interventions qui font en sorte de rappeler au clinicien, au moment où il examine un patient, prescrit des examens ou un traitement, les recommandations concernant la bonne pratique à réaliser dans un contexte précis. Plusieurs types de rappels ont été proposés : simple information générale concernant les recommandations à mettre en œuvre, checklist qui comporte des questions ou une liste de conduites à tenir précises que le clinicien doit cocher pour en attester la réalisation, rappels incluant des données cliniques concernant un patient spécifique dont il faut tenir compte pour la réalisation de telle procédure. Ce rappel peut être sous forme papier (poster inclus dans le dossier médical), informatique, voire téléphonique.

Quatre points méritent d'être soulignés :

- la plupart des travaux montrent une disparition rapide de l'impact des interventions à l'arrêt de celles-ci
- l'efficacité des méthodes de type retour d'information ou rappel n'est pas liée à un effet éducationnel
- l'association de plusieurs méthodes de mise en œuvre est conseillée
- seuls les rappels informatiques permettent d'envisager la mise en œuvre simultanée de nombreuses recommandations

Rétrospectivement, on pourrait classer les méthodes de diffusion des recommandations professionnelles telles qu'elles se sont déroulées dans le programme ATOUT CŒUR :

- la plaquette ATOUT CŒUR : *diffusion simple de document*
- les 2 séries d'EPU 1998 et 1999 : *FMC interactive*
- la 2^{ème} série d'EPU : pas de classement connu selon le document de l'ANAES où aucune étude ne concernait l'approche psycho-comportementale des médecins ou des patients dans ce domaine

Toutefois, on peut souligner que la FMC ATOUT CŒUR associait plusieurs méthodes de diffusion des recommandations professionnelles, ce qui pourrait avoir un impact favorable sur les changements de pratiques.

Enfin, il y a eu un programme d'évaluation des actions d'ATOUT CŒUR par un organisme extérieur, afin d'évaluer l'impact de la formation d'un groupe de médecin généraliste. Il y a également eu une enquête sur la motivation des médecins généralistes pour l'application des messages de la prévention secondaire cardio-vasculaire des maladies coronariennes dans le Douaisis (thèse de F. Moret-Galland).

La première campagne d'évaluation a été réalisée avant la première série d'EPU de l'année 1998. Une deuxième campagne sur le même modèle a été réalisée en 1999.

Les analyses de données des 2 campagnes d'évaluation ont été confiées à l'Observatoire Régional de la Santé du Nord-Pas de Calais selon un cahier des charges prédéfini avec les promoteurs du programme ATOUT CŒUR (méthode d'évaluation, critères d'évaluation). Pour des raisons propres à l'ORS concernant le recentrage des missions de cet organisme, seule la première campagne a fait l'objet d'une exploitation.

D'après l'ANAES, Il y a à ce jour un consensus international fort pour privilégier les méthodes d'évaluation suivantes des programmes de diffusion de recommandations professionnelles :

- essais randomisés
- essais contrôlés avec assignement du type d'intervention selon une méthode quasi randomisée
- études avant/après contrôlées par un site témoin contemporain de l'intervention
- séries chronologiques
- l'étude des pratiques déclarées n'est pas suffisante pour affirmer l'impact d'une intervention

Le protocole d'évaluation du programme ATOUT CŒUR ne répond que partiellement à ces règles méthodologiques : si l'essai est bien contrôlé avec assignement du type d'intervention, les données recueillies étaient uniquement déclaratives en réponse aux questionnaires adressés aux médecins et aux patients.

Dans la seule enquête d'évaluation ATOUT CŒUR dont nous disposons des résultats, on remarquera l'important taux de participation des patients (97% des questionnaires remis ont été remplis et renvoyés par les patients) doit amener à réfléchir à favoriser l'implication des patients dans les procédures d'évaluation dans la mesure où ce sont leur propres soignants qui leur demande leur participation.

CONCLUSION

Le programme de formation ATOUT CŒUR s'est révélé une expérience riche d'enseignement pour ses promoteurs. Un éclairage nouveau a été apporté sur les motivations des médecins à participer à ce type de programme, et surtout sur la compréhension des problèmes pratiques qu'ils rencontrent dans leur exercice pour favoriser les changements de comportements des patients pour les règles dites hygiéno-diététiques et d'observance médicamenteuse (gestion du temps professionnel, type de formations reçues [initiale ou continue], bonnes connaissances des moyens efficaces de prévention secondaire mais peu sur les techniques psycho-comportementale facilitant les changements de comportement des patients, ...)

Les promoteurs d'ATOUT CŒUR ont pu ainsi adapter le programme initial et la méthodologie de formation de médecins mais, surtout, ils ont maintenant développé un programme plus général sur le secteur sanitaire de Douai sous la forme d'un Réseau de Santé multipathologique et multi-professionnel.

Ainsi, depuis l'année 2000, le réseau POLE SANTE du Douaisis a vu le jour et propose aux médecins, infirmières, masseur-kinésithérapeutes et autres professionnels de santé libéraux et hospitaliers avec les patients ou leur entourage de travailler ensemble à l'amélioration de la prise en charge des malades chroniques et des patients en fin de vie.

Plusieurs outils sont à la disposition des soignants et des patients :

- formations multi-professionnelles à l'Education Thérapeutique et aux Soins Palliatifs
- formations aux techniques de soins
- dossiers patients partagés
- protocoles collaboratifs de soins
- rappels informatisés de pratiques de soins
- groupes de paroles de soignants et groupes de patients
- formations de patients à l'activité physique et à la diététique ...
- double procédure d'évaluation externe : l'une sur les effets pédagogiques des formations, l'autre sur l'impact médico-économique

C'est à nouveau avec plaisir que j'ai pu participer à ce nouveau programme POLE SANTE dans le cadre d'un des protocoles collaboratifs de soins sur le diabète et j'ai pu apprécier la qualité des intervenants et les échanges multi-professionnels pendant ces réunions.

Ainsi, d'une expérience centrée sur la formation des médecins généralistes est né un Réseau de Santé « multi-pathologies » répondant aux besoins et attentes des professionnels de santé et de leurs patients.

L'évaluation du Réseau POLE SANTE du Douaisis aidera ses promoteurs à adapter leur programme ambitieux.

BIBLIOGRAPHIE

Abraham. R., Riemersma. R. A., Wood. D., et al., Adipose fatty acid composition and the risk of serious ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 269-272.

Agence Nationale d'Accréditation, et d'Evaluation en Santé, Les recommandations pour la pratique clinique, Bases méthodologiques pour leur réalisation en France,. Paris, ANAES, 56 pages.

Alexander. RW, Inflammatory and coronary artery disease., *NEJM*, 1994, 331 (7): 468-468.

Alfthan. G., Pekkanen. J., Jauhiainen. M., et al., Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis.* 1994; 106: 9-19.

Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al, Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62.

Annex BM, Denning SM, Chamon KM, Stetch MM, Stack RS, Morissey JH, Peters KG., Differential expression of Tissue Factor Protein in directional atherectomy specimen from patients with stable angina and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619-622.

Arnesen. E., Refsum. H., Bonna. K. H., et al., Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.* 1995; 24: 704-709.

Aro. A., Kardinaal. A. F. M., Salminen. I., et al., Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the Euramic Study. *Lancet.* 1995; 345: 273-277.

Arroyo L.H., Lee R.T., mechanisms of plaque rupture: mechanical and biological interactions. *Cardiovasc Res* 1999;41:369-75.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci El, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC, Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the unites States. *BMJ* 1996;313:84-90.

Ascherio. A., Rimm. E. R., Stampfer. A. J., et al., Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N. Engl. J. Med.* 1995; 15: 977-982.

ASPIRE Steering Group, A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary heart disease: ASPIRE (action on secondary prevention through intervention to reduce events) principal results. *Heart* 1996; 75: 334-342.

Avorn J, Soumerai SB, Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based "detailing" *N Engl J Med*; 308: 1457-1463.

Baba NH, Sultan R, Cotas N, Habbal Z., Diet composition affects weight gain, adiposity and blood parameters in healthy volunteers. *Nutr Res* 1999; 13:13-26.

Balas EA, Austin SM, Mitchell J, The clinical value of computerised information services: a review of 98 randomized clinical trials, *Arch Fam Med*; 5: 271-278.

Balas EA, Austin Boren S, Brown GD, Effect of physician profiling on utilisation. Meta-analysis of randomized clinical trials, *J Gen Intern Med*; 11: 584-590.

Bang. H. O., Dyerberg. J., Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland eskimos, in drapper HH: advances in nutritional researchs. Vol 3, New York, Plenum Press, 1980, PP: 1-22.

Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ., Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1989, 577-580.

Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA., The relation of head size and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *B M J* , 1993, 306: 422-426.

Bierenbaum ML., Fleischmann AL., Raichelson RI., Hayton T., Watson PB., Ten-year experience of modified-fat diets on younger men with coronary heart disease. *Lancet* 1973;1404-7.

Bilman GE, Kang JX, Leaf A., prevention of sudden death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-7.

Björntorp P., Fatty acids hyperinsulinemia, and insulin resistance: wich come first?. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:166-74.

Blot. W. J., Jy. L., Taylor. P. R., et al., Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease specific mortality in the general population. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1993; 85: 1483-1492.

Boekeloo BO, Becker DM, Levine DM, Strategies for increasing house staff management of cholesterol with inpatients, *Am J Prev Med*; 6(supp 2): 51-59.

Boissel JP, Collet JP, Alborini JC, Education program for general practitioners on breast and cervical cancer screening: a randomized trial, *Rev Epidem Sante*; 43: 541-547.

Boissel JP, Collet JP, Alborini A, Cordel JC, Filsnoel J, Gillet J, Education program for general practitioners on breast and cervical cancer screening: a randomized trial, *Rev Epidemiol Santé Publ*; 43: 541-557.

Bonamone. A., Grundy. S. M., et al., Effect of a dietary stearique acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318: 1244-1248.

Braquet P., Chabriez P.J., Clostre F., les fonctions de l'endothélium. *Presse médicale*, 1994, 23: 1158-1162.

Brown MS, Goldstein JL, A receptor mediated pathway for cholesterol hemostasis. *Science*, 1986, 232: 34-37.

Buntinx F, Winkens R, Grol R, Knottnerus JA, Influencing diagnostic and preventive performance in ambulatory care by feedback and reminders, A review, *Fam Pract*; 10: 219-228.

Burr ML, Gilbert JF., Holliday R.M., Elwood P.C., Fehily A.H., Rogers S., Sweetnam P.M., Deadhan N.H., Effects of changes in fat, fish and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial(DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.

Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM., Secondary prevention in coronary heart disease: a baseline survey of provision and possibility in general practice. *BMJ* 1998; 316: 1430-1434

Danesh J., Collins R., Peto R., Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?. *Lancet* 1997;350: 430-6.

Danesh J., Appleby. P., et al., Coronary Heart Disease and Iwa Status- Meta- Analysis of Prospectives Studies. *Circulation*. 1999; 99: 852-854.

Danesh John, Mary Walker, Lucy Lennon, Andrew Thomson, Paul Appleby, Yuk-ki Wong, Martine Bernades-Silva, Michael Ward, Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary hearty disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208-213.

Danesh John, Peter Whincup, Mary Walker, Lucy Lennon, Andrew Thomson, Paul Appleby, Ruth Gallimore, Mark B Pepys., Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 199-204.

Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J., Risk of thrombosis in human atherosclerosis plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993, 69: 377-381.

Daviglus. M. L., *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1046-1047.

Davis D, Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A, Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditioal continuing education activities change physician behavior of healthcare outcomes?. *JAMA*; 282: 867-874.

Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes B, Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA*; 274: 700-705.

Dayten. S., Pearce. M. L., Mashimoto S., Dixon. W. J., et al., A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation*. 1969; 39, 40 (Suppl II): 1-63.

de Lorgeril Michel, Serge Renaud, Nicole Mamelle, Patricia Salen, Jean-Louis Martin, Isabelle Monjaut, Jeanine Guidolet, Paul Touboul, Jacques Delaye., Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-59.

de Lorgeril Michel, Patricia Salen, Jean-Louis Martin, Isabelle Monjaut, Jacques Delaye, Nicole Mamelle., Mediterranean diet, traditional risk factors, and the cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 779-785.

Dening P, Haaijer-Ruskamp FM, Zwijsling DH, Impact of a drug bulletin on the knowledge, perception of drug utility, and prescribing behavior of physicians, DICP; 24: 87-92.

Dolecek. T. A., Grandits.G., Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). World. Rev. Nutr. Diet., Basel, Keinger. 1991, 66: 205-216.

Dollar AL, Kragel AH, Fernicola DJ, Waclawiw MA, Roberts WC., Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in women less than 40 years of age with fatal coronary artery disease and implications for plaque reversibility. J Am Coll Cardiol 1991; 67: 1223-1227.

Durieux P, Ravaud P, Chaix C, Durand-Zaleski I, La formation médicale continue améliore-t-elle le comportement des médecins?. Presse Med; 28: 468-472.

Duriez P, Effets cardio-vasculaires des lipoprotéines oxydées. 1-16

Estrom E, Hickam DM, Lessler DS, Buchner DM, Changing physician practice of physical activity counseling. J Gen Intern Med; 14: 376-378.

Emslie CJ, Grimshaw J, Templeton A, Do clinical guidelines improve general practice management and referral of infertile couples?. BMJ; 318: 1728-1731.

Enstrom. J. E., Kanim. L. E., Breslow. L., et al., The relationship between vitamin C intake, general health practices, and mortality in Alameda County California. Am. J. Public. Health. 1986; 76: 1124-1130.

Enstrom. J. E/, Kanim. L. E., Klein. M. A., et al., Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. Epidemiology. 1992; 3: 194-202.

Evans. R. W., Shaten. B. J., Hempel. J. D., et al., Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 1947-1953.

Fender GRK, Prentice A, Gorst T, Nixon RM, Duffy SW, Day E, Randomised controlled trial of education package on management of menorrhagia in primary care:the Anglia menorrhagia education study, *BMJ*; 318: 1246-1250.

Folcik VA, Nicar-Aristy RA, Krajeswski LP, Cathcart MK., Lipoxygenase contributes to the oxidation of lipids in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1995, 96: 504-510.

Folsom. A. R., Nieto. F. J., Mc Goven. P. G., et al., Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms and B vitamins. *Circulation*. 1998; 98: 204-210,

Frantz. I. D., Dawson. E. A., Asham. P. L.,Catewood. K. C., Bartsch. G. E., Kuba. K., Brewer. E. R., Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk: The Minnesota Coronary Survey. *Atherosclerosis*. 9: 129-135, january/february 1989.

Fraser. G. E., Sabate. J., Beeson. W. L.,et al., A possible prospective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: The Adventist Health Study. *Arch. Intern. Med*. 1992 jul: 152: 1416-1424.

Freemantle N, Harvay EL, Grimshaw JM, Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes, Cochrane Review, In The Cochrane Library, Issue 3, Oxford Update Software.

Fumeron F, Betouille D, Luc G, Behague I,Ricard S, Poirier O, Jemaa R, Evans A, Arveiler D, Monques-Vidal P, Bard JM, Fruchart JC, Ducimetiere P, Apfelbaum M, Alcohol intake modulates the effect of a polymorphysm of the CETP gene on plasma HDL and the risk of myocardal infarction.

Gaziano. J. M., Manson. J. E., Branch. L. G., et al., Dietary beta-caroten and decreased cardiovascular mortality in a elderly cohort. (Abstract). *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 19 (Suppl A): 377A.

Gey. K. F., Moser. U. K., Jordan. P., et al., Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to caroten and vitamin C. *Am. J. Clin. Nutr*. 1993; 57 (5 Supp): 787S-797S.

Giral P., Faut-il hiérarchiser les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires ? Points de vue sur l'athérosclérose ISBN: 2-7184-1006X.

GISSI-Prevenzione investigators., results of the GISSI-Prevenzione trial., Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamine E after myocardial infarctus:. Lancet 1999;354:447-55.

Gjonça. A., Bobak. M., Albanian paradox, another example of protective effect of mediterranean life style?. Lancet 1997; 350: 1815-1817.

Gordon RB, Grimshaw JM, Eccles M, On-screen computer reminders: effects on professional practice and health care outcomes (protocol). (Cochrane review)In The Cochrane Library, Issu 3, Oxford Update Software.

Gorman PN, Redfern C, Liaw T, Computer-generated paper reminders: effects on professional practice and health care outcomes (protocol). (Cochrane Review) In The Cochrane Library, Issue 3, Oxford Update Software.

Grimshaw JM, Russel IT, Effect of clinical guidelines on medical practice: systematic review of rigourous evaluations, Lancet, 342: 1317-1322.

Gupta S., Leatham EW, Carrington D., Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ., elevated Chlamydiae pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors ofmyocardial infarction. Circulation 1997; 96:404-7.

Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B,for the ROXIS Study Group., Randomised trial of roxithromycin in non Q wave coronary syndrom: ROXIS pilot study:. Lancet 1997; 350:404-7.

Guyton JR, Klemp KF, Developpement of the atherosclerotic core region. Arterioscl. Thromb. 1994; 14:1305-1314.

Hennekens. C. H., Burig.J. E., Manson. J. E., Stampfer. M., et al., Leick of effect of long-term supplementation with beta- carotene on incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med. 1996; 334:1145-1149.

Henry AM, Wakeley PR, Davis MJ, Localisation of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaque by in-situ hybridization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991; 88: 8154-8158.

Hertog. M., Feskens. E., Hollman. P., et al., Dietary antioxidant flavonoid and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. The Lancet. 1993; 342: 1007-1011.

Hjermann. I, Velbe-Byke. K, Holme. D, Leren. P., Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet*. 1981; 2: 1303-1310.

Hu FB, Stampfer WJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Rosner BA, Spiegelman D, Speiser FE, Sacks FM, Hennekens CH, Willett WC, A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999; 281: 1387-139.

Hubert . H. B., Feinleib. M., Mac Namara. P. M., et al., Obesity has an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968-977.

Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K, Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcome. A systematic review. *JAMA*; 280: 1339-1346.

Institute of medicine, Clinical Practice Guideline, Directions for a new program. MJ Field, K Lohr Editors, Washington, National Academy Press, 1990, 160 pages.

Jemma R, Tuzet S, Portos C, Betoulle D, Apfelbaum M, Fumeron F., Lipoprotein Lipase gene polymorphism: association with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people. *Int J Obes*, 1995, 19: 270-274.

Jump DB., SD. Clarke, regulation of gene expression by dietary fat. *Ann. Rev. Nutr.* 1999; 19:63-90.

Kagan A, Harris Br, Winkelstein W, et al., Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary and biochemical. *J Chronic Dis* 1974; 27: 345-364.

Kagawa. Y., Nishizawa. M., Suzuki. M., et al., Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sc. Vitaminol (Tokyo)* 1982; 28: 441-453.

Kallio JT, Salmenperoi L, Slimes MA, Perheentaper J, Gylling M, Miettinen TA., Apolipoprotein E phenotype determines serum cholesterol in infants during both high-cholesterol breast feeding and low-cholesterol formula feeding. *J Lipid Res*, 1997, 38:759-764.

Kanwu, Study European Association Diabetes Bruxelles 28 sept-2 oct 1999.

Kerse NM, Flicker L, Jolley D, Aroll B, Young D, Improving the health behaviours of elderly people: randomised controlled trial of a general practice education programme, *BMJ*; 319: 683-687.

Keys A, Seven Countries., A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, 1980, Cambridge Mass.

Keys A, Aravanis, Blackburn M, et al., Serum cholesterol and cancer mortality in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 1985; 121: 870-883.

Keys. A., Anderson. J. T., Grande. F., et al., Serum cholesterol responds to changes in the diet IV particularly saturated fatty acids in the diet. *Metabolism*. 1965; 14: 776-787.

Khaw. K. T., Barre. T. T., Connor. E., et al., Dietary fibre and reduced ischemic heart disease mortality rates in men and women: a 12 years prospective study. *Am. J. Epidemiol*. 1987; 126: 1093-1102.

Klipstein-Grobusch K., Grobee D.E., den Breeijen, Boeing H, Hofman A., Witteman J.C.M., dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1999; 149:421-8.

Klipstein-Grobusch K., Launer L.J., Geleijnse J.M., Boeing H., Hofman A., Wittemen J.C.M., serum carotenoids and atherosclerosis. *The Rotterdam Study. Atherosclerosis* 148 (2000);49:56.

Knekt. P., Reunanen. A., Jarvinen. R., et al., Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am. J. Epidemiol*. 1994; 139: 1180-1190.

Knuiman. J. T., West. C. E., et al., The concentration of cholesterol in serum and in various serum lipoproteins in macrobiotic, vegetarian and non vegetarian men and boys. *Atherosclerosis*. 1982; 43: 71-82.

Kosecoff J, Kanouse DE, Rogers WH et al, Effects of the National Institute of Health

Consensus Development Program on physicians practice, JAMA, 258: 2708-2713.

Kromhout. D., Bosschieter. E. B., Delezenne-Coulendeur. C., The inverse relation between fish consumption and 20- year- mortality from coronary heart disease. N. Eng. J. Med. 1985; 312: 1205-1209.

Kromhout. D., Delezenne-Coulendeur. C., Diet, prevalence and 10 year mortality from coronary heart disease in 871 middle- aged- men: The Zutphen Study. Am. J. Epidemiol. 1984; 119: 733-741.

Kromhout. D., Bosschieter. E. B., Delezenne- Coulander. C., et al., Dietary fibre and 10 years mortality from coronary heart disease, cancer, and all cause: the Zutphen Study. Lancet. 1982; 1: 518-522.

Kuller. L. H., Rhobert. W., Evans. R. W., et al., Homocysteine, vitamins and cardiovascular disease. Circulation. 1998; 98: 196-199.

Kushi L H, Lew R A, Stare F J, et al., Diet and 20 year mortality from coronary heart disease: the Ireland Boston Diet Heart Study. N Engl J Med 1985; 312: 811-818.

Lapidus. L., Andersson. H., Bengtsson. C., et al., Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women in Gothenburg, Sweden. Am. J. Clin. Nutr. 1986; 44: 444-445.

Lawrence. H. K., Aaron. R., Folsom. M. D., et al., Dietary antioxydant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1156-1162.

Leren P., The Oslo diet-heart Study- 11 year report. Circulation 1970; 42:935-42

Lill. K., Stamler. J., Moss. D., et al., Dietary cholesterol, fat and fibre, and colon-cancer mortality: an analysis of international data. Lancet. 1979; 2: 782-785.

Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Do practice guidelines guide practice?. N Engl J Med; 321: 1306-1311.

M.Roivainen, M. Viik-Kajander, T Palosuo, P. Toivanen, M. Leinonen, P. Saikku, L. Tenkanen, V. Manninen, T. Hovi, M. Mänttari., Infections, inflammation, and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2000; 101:252-257.

Mac Jee. D. L., Reed. D. M., Yano. K., et al., Ten year incidence of coronary heart disease in the Honolulu heart programm: Relationship to nutrient in take. *A. J. Epidemiol.* 1984; 119: 667-676.

Maclure, et coll., *Epidemiol. Rev.* 1995.

Marckmann P, Gronbaek M, Review:Fish consumption and coronary heart disease mortality.A systematic review of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53,585-590.

Martyn. C., Gale. C., Jespersen. S., et al., Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *The Lancet.* 1998; 352: 173-178.

Mc Lennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS., reversal of the arrhythmogenic effect of long term saturated fatty acid intake by dietary omega-3 and omega-6 plyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:53-8.

Miettinen. M., Turpeinen. O., Karnoven. M. J., Elosuo. R., Paavilainen., Effect of cholesterol lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes: A twelve-year clinical trial in men and women. *Lancet.* 1972; 2: 835-838.

Mishler EG., *The discourse of medicine, dialectics of medical interviews.* Norwood, New Jersey: Ablex Publishing Corporation, 1984.

Moher M., *Evidence of effectiveness of interventions for the secondary prevention and treatment of coronary heart disease in primary care a review of the literature.* Oxford: NHS Executive, Anglia and Oxford Regional Health Authority, 1995.

Moret-Galand Fabienne, *Analyse des motivations de médecins pour une action de prévention.* Thèse 1999. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine.Lille 2.Université du Droit et de la Santé

Morris. D. L., Kritchevsky. S. B., Davis. C. E., et al., Serum carotenoids and coronary heart disease: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *Jama.* 1994; 272: 1439-1441.

Morris. J. N., Marr. J. W., Clayton. D. E., et al., Diet and heart: a postscript. *Br. Med. J.* 1977; 2: 1307-1314.

Morris. M. C., Manson. J. E., Rosner. B., et al., Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142 (2): 166-175.

Morrisson LM, A nutritional program for prolongation of life in coronary atherosclerosis. *JAMA* 1955; 159:1425.

Mugford M, Banfield P, O'Hanlon M, Effects of feedback of information on clinical practice: a review, *BMJ*; 303: 398-402.

Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH., Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 809-813.

Mutt-Wyler. J., Hennekens. C. H., Buring. J. E., Gaziano. J. M., et al., Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *The Lancet.* 1998; 352: 1882-1885.

Napoli. C., Glass. C. K., Witztum. J. L., et al., Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of early lesions in children. (FELIC) Study. *Lancet.* 1999; 354: 1234-1241.

Neaton. I. D, Blackburn. H, Jacobs. D, et al., Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1490-1500.

NHS Centre for Reviews, and Dissemination, Effective Health Care, Implementing clinical practice guidelines: can guidelines be used to improve medical practice?. *Effective Health Care*; 8: 1-12.

Nikkari. T., Salo. M., Maatela. J., et al., Serum fatty acids in Finnish men. *Atherosclerosis.* 1983; 49: 139-148.

O'Connell DL, et al, Randomized controlled trial of effect of feedback on general practitioner prescribing in Australia, *BMJ*; 318: 507-511.

Omenn. G. S., Interpretation of the Linxian Vitamin Supplement Chemoprevention Trials. *Epidemiology*. 1998; 9: 1-4.

Omenn. G. S., Goodman. G. E., Thomquist. M. D.; et al., Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1150-1155.

Oppert JM, Fumeron F, Moreel JFR, Apfelbaum M., Association of a DNA polymorphism of the Apolipoprotein A-I/ C-III/ A-IV genecluster with hypertriglyceridemie in obese people. *Int J Obes*, 1992, 16:891-896.

Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB, No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice, *CMAJ*; 153: 1423-1431.

Pazart T, Carpentier F, Durocher A, Mougeot C, Najean Y, Godeau P, Impact of the consensus conference on polycythemia vera. An opportunity to change or a sign of change?. *Int J Technol Assess Health Care*; 15: 602-607.

Pietinen P, Ascherio A, Kochonen P, et al., Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of finnish men:the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145:876-87.

Posner. B. M., Cobb. J. L., Belanger. A.J., et al., Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1181-1187.

Posner. B. M., Cobb J. L., Belanger. A. S., et al., The Framingham Study: Dietary lipid predictions of coronary heart disease in men. *Arch; Intern. Med.* 1991; 151: 1181-1187.

Prior. I., Tasman-Jones. L., New Zeland Maori and pacific polynesians in Trowell H C, Burkett D P: *Western diseases there emergence and prevention.* Cambridge, Mass, Harward University press, 1981; P 227.

Rapola J.M., Virtano J., Haukka J.K. et al, Effect of Vitamine E and beta-carotene on the incidence of angina pectoris. *JAMA*, 1996; 275,9:693-698.

Research Committee to the Medical Research Council., controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 693-9.

Reserch Committee to the Medical Reserch Consil, Low fat diet in myocardial infarction- a controlled trial., Low fat diet in myocardial infarction- a controlled trial. Lancet 1965; 500-4.

Richardson PD, Davies MJ, Born GVR., Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989; 941-944.

Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J., Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet, 1998; 351: 88-92.

Rimm. E. B., Klatsky. A., Robber. D., Stampfer. M. J., B. M. J. 1996; 312: 731-736.

Rimm. E. B., Stampfer. M. J., Ascherio. A., et al., Vitamin E consupntion and the risk of coronary heart disease in men. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1450-1456.

Rimm. E., Katan. M., Ascherio. A., et al., Relation between intake of flavonoids and risk for Coronary Heart Disease in Male Health professionals. Ann. Intern. Med. 1996; 125: 384-389.

Rinzler. S. H., Primary Prevention of coronary heart disease dy diet. Bull. N. Y. Acad. 1968; 44: 936-949.

Roberts. T. L., Wood. D. A., Riemersma. R. A., et al., Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. Lancet. 1995; 345: 278-281.

Robin Harbour, Juliet Miller, director, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group., A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-336 (11 August)

Rose G., Thompson WB., Williams RT., Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. Br Med J 1965;1:1531-3.

Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis- an update. N Engl J Med 1986; 314: 488-500.

Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature 1993; 362: 801-809.

Ross R., Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. N.Engl.J.Med. 1999; 340: 115-126.

Rowe R, Wyatt J, Grimshaw J, Manual paper reminders: effects on professional practice and health care outcomes (protocol), (Cochrane Review) In The Cochrane Library, Issue 3, Oxford Update Software.

Sabate. J., Fraser. G. E., Burke. K., et al., Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 603-607.

Sandker GN, Eur J Clin Nutr 1993; 47:201-8, cité par, Cambou JP, Existe-t-il des facteurs d'environnement protecteurs?. Arch Mal Cœur 1998;91(V):27-31.

Sarkinen. E., Korhonen. M., Erkkila. H., et al., Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid response to the separate modification of dietary fat and dietary cholesterol, Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68: 1215-1222.

Schwartz S M, Majeskey MW, Murry CE., The intima: Development and monoclonal responses to injury. Atherosclerosis, 1995, 118 (supp): s125-s140.

Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW., Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British regional heart study. J Epidemiol Community Health 1985; 39: 197-209.

Shea S, Dumouchel W, Bahamonde L, A meta-analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting. J Am Med Inform Ass; 3: 399-409.

Shekelle R B, MacMillan-Shryock A, Paul O, Lepper M, Stamler J, Lui S, Raynor WJ., Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease: The Western Electric Study. N Engl J Med 1981; 304:65-70.

Shekelle. R. B., Missell. L., Paul.O., et al., Fish consumption and mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 820-821.

Singh R.B., Dubnov G., Niaz M.A., Ghoch S., Singh R., Rastogi S.S., Manor O., Pella D., Berry E;M., Effect of an indo-mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients: a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360: 1455-61.

Singh RB., Rastogi SS., Verma R., Laxmi B., Singh R., Ghosh S., Niaz MA., Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992 ; 304:1015-9.

Smeele IJM, Grol RPTM, Van Schayck CP, Can small group education and peer review improve care for patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease?. *Quality in Health Care*; 8: 92-98.

Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH, Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests, *JAMA*; 280: 2020-2027.

Soumerai SB, Avorn J, Principles of educational outreach ("academic detailing") to improve clinical decision making, *JAMA*. 263/ 549-556.

Stallones. R. A., Ischemic heart disease and lipids in blood and diet. *Ann. Rev. Nutr.* 1983; 3: 155-185.

Stampfer. M. J., Malinow. M. R., Willette. W. C., et al., A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in United States physicians. *Jama*. 1992; 268: 877-881.

Stampfer. M. J., Hennekens. C. H., Manson. J. E., et al., Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1444-1449.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92:1512-1531.

Steele MA, Bess DT, Franse VL, Cost-effectiveness of two interventions for reducing outpatient prescribing costs, *DICP*; 23: 497-500.

Steinbrecher VP, Zhang H, Laugheed M., Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free rad biol and Med*, 1990, 9: 155-158.

Strandberg. T. E., Salomaa. V. V., Vesa. A., et al., Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. JAMA. 1991; 266: 1225-1229.

Sullivan F, Mitchell E, Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports, BMJ; 311: 848-852.

Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes, (Cochrane Review) In The Cochrane Library, Issue 3, Oxford Update Software.

Toor. M., Katchalsky. A., Agmon. J., et al., Serum lipid and atherosclerosis among yemenite immigrants in Israel. Lancet 1957; 1: 1270-1273.

Truswell AS, Cholesterol-lowering in infancy?. Lancet, 1995, 468-469.

Weijnenberg. P. M., Prospective studies on coronary artery disease in the Elderly: the role of classical and new risk factor. (Doctoral thesis). Wageningen, the Netherlands: Agricultural University. 1996.

Welch. G. N., Loscalzo. J., Homocysteine and atherothrombosis. N. Engl. J. Med. 1998; 338 (15): 1042-1050.

Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q B., Is atherosclerosis an immunological mediated disease?. Immunol Today, 1995, 16: 27-33.

Wallis EJ, LE., Ramsay, UI Haq, P. Gharamani, PR. Jackson; K. Rowland Yeo, WW. Yeo, Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. BMJ 2000; 320: 671-676.

Willette. W. C., Stampfer. M. J., Manson. J. E., et al., Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. Lancet. 1993; 341: 581-585.

Wisterm JL, The oxydation hypothesis of atherosclerosis., Lancet 1994; 344 (8933): 1363-1364.

Woodhill JM., Palmer AJ., Learthaepin B., McGilchrist C., Blacket RB., Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol.* 1978; 109: 317-31.

Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL Jr., Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol*, 1988, 130: 71-79.

ANNEXE

Voir thèse papier

Nom – Prénoms : OLLIVON Anne-Sophie, Ghislaine

**Titre de la Thèse : Formation des médecins généralistes en diététique préventive cardiovasculaire :
A propos du programme ATOUT-CŒUR du Douaisis**

Résumé de la Thèse : Le risque cardiovasculaire des patients coronariens est particulièrement élevé mais peut être réduit par des mesures de prévention secondaire qui ont démontré leur efficacité dans de nombreuses études, notamment la diététique préventive. Pourtant, ces mesures de prévention secondaire sont insuffisamment mises en œuvre par les professionnels de santé.

Ce travail rapporte l'expérience Douaisienne d'amélioration des pratiques professionnelles dans le cadre d'un programme dénommé ATOUT CŒUR qui a consisté à élaborer des recommandations professionnelles adaptées à la médecine de ville, à les diffuser et à former les médecins généralistes à cette pratique.

Après un rappel physiopathologique de l'athérosclérose, des études épidémiologiques et des études d'intervention nutritionnelles, ce travail décrit le processus de formation mis en œuvre dans le programme ATOUT CŒUR.

MOTS CLES :

- **ATHEROSCLEROSE**
- **DIETETIQUE PREVENTIVE**
- **PREVENTION SECONDAIRE CARDIOVASCULAIRE**
- **FORMATION DES MEDECINS GENERALISTES**

JURY

PRESIDENT :

ASSESEURS :

Pr. BARD Jean-Marie, Professeur de Biochimie, Faculté de Nantes

Pr. LUSTENBERGER, P., Professeur de Biochimie, Faculté de Nantes

Dr. NAZIH-SANDERSON, Françoise, Maître de conférence, Faculté de Nantes

Dr. ANGRAND, Frédéric, Pharmacien-Biologiste, LAM de Chantonnay

Adresse de l'auteur : 54, quai Saint Maurand – 59500 Douais

