

Facteurs de risque psychosociaux de maladie cardio-vasculaire

Plus d'un coupable à l'œuvre

Redford B. Williams, MD

John C. Barefoot, PhD

Neil Schneiderman, PhD

Des travaux scientifiques bien étayés en faveur de l'effet négatif du stress sur la santé ont commencé à émerger voici presque 30 ans avec le rapport de Rosenman et al¹ montrant que les hommes de type A (pressés, agressifs et avides de réussite) avaient deux fois plus de probabilité que leurs alter ego de type B (n'ayant pas les caractéristiques du type A) de développer une maladie coronarienne (CHD) sur une période de 8 1/2 ans.¹ L'impossibilité de reproduire cette observation dans une autre étude à large échelle² a remis en question la validité du comportement de type A en tant que facteur de risque de CHD. Cependant, des travaux ultérieurs ont pointé sur le fait que, parmi les trois composantes du comportement de type A, l'agressivité est celui qui est le plus corrélé avec l'augmentation du risque de CHD.³⁻⁵

Dans ce numéro du *JAMA français*, l'article de Yan et al⁶ apporte des preuves crédibles sur le fait que, non seulement l'agressivité, mais un autre élément du comportement de type A, l'impatience/le sentiment d'être pressé (TUI), sont tous deux indépendamment associés à une multiplication presque par deux de l'incidence de l'hypertension artérielle dans un échantillon prospectif sur une large population de jeunes adultes, bien répartis pour le sexe, l'ethnie (noir et blanc) et l'éducation (plus ou moins que le niveau secondaire). Comment ces résultats collent-ils au contexte actuel des connaissances sur les facteurs de risque psychosociaux de maladie cardio-vasculaire (CVD) ? Les facteurs de risque psychosociaux comme TUI et l'agressivité peuvent-ils être diminués ? et, si tel est le cas, y aura-t-il une diminution correspondante de l'incidence des événements majeurs de la CVD ?

Voici 30 ans, des querelles de village ont interféré avec les progrès destinés à documenter le rôle des facteurs de risque psychosociaux. Ceux étudiant le comportement de type A devaient défendre leur bout de territoire des autres chercheurs qui pensaient que l'isolement dans la société était réellement à l'origine de l'augmentation du risque de CVD, ou d'autres qui étaient en faveur de la dépression comme facteur clé de risque psychosocial. Au cours de la dernière décennie, une approche plus éclairée et heuristique a émergé et considère les facteurs de risque psychosociaux non comme des concurrents se disputant le titre de facteur de risque le plus important, mais comme des éléments appartenant au même groupe de facteurs négatifs qui tendaient à se regrouper chez les mêmes personnes et les mêmes groupes. Ainsi, les femmes qui décrivent un stress professionnel important ont des niveaux élevés d'agressivité, de colère, de dépression, d'anxiété et d'isolement social.⁷ L'agressivité, la dépression et l'isolement social sont tous augmentés dans les groupes à faible pouvoir socio-économique.^{8,9} Comme avec les facteurs de risque physique, lorsque les facteurs de risque psychosociaux surviennent chez les mêmes personnes ou groupes, leur impact sur le risque de CVD est combiné ou aggravé.

Dans l'étude Kuopio,¹⁰ par exemple, les personnes ayant un ou deux facteurs de risque psychosocial avaient deux fois plus de probabilité de décéder que celles sans facteur de risque au cours du suivi, mais celles ayant trois facteurs de risque psychosociaux avaient 4 fois plus de probabilité de décéder.

À la suite de la pratique de référence des études prospectives d'identifier les facteurs de risque, Yan et al⁶ ont utilisé des approches statistiques multivariées pour évaluer l'impact de chaque facteur psychosocial sur le risque d'hypertension avec ajustement sur les facteurs démographiques, de mode de vie et les autres facteurs psychosociaux. Ceci a permis aux auteurs de montrer que les contributions de TUI et de l'agressivité sur le risque d'hypertension artérielle sont "indépendantes" l'une de l'autre de même que les autres facteurs qui ont été ajustés, mais ceci ne répond pas à la question de leur effets conjoints sur le risque. Compte tenu de l'indépendance des effets de TUI et de l'agressivité sur le risque, il est probable que les personnes ayant des niveaux élevés de TUI et d'agressivité ont une augmentation encore plus grande de l'incidence d'hypertension artérielle que l'augmentation de 84% observée chez les personnes appartenant à des groupes ayant les niveaux les plus élevés de TUI ou d'agressivité. Si tel est le cas, ceci suggérerait que les traitements destinés à diminuer les facteurs de risque psychosociaux auraient un impact plus important sur le risque d'hypertension si ces traitements ciblaient les personnes ayant des niveaux élevés à la fois de TUI et d'agressivité.

Les facteurs de risque psychosociaux tels que TUI, l'agressivité et d'autres n'ont pas, en eux-mêmes, d'effets directs sur le processus pathologique. Ces facteurs de risque affectent le processus pathologique seulement par deux voies biocomportementales : 1) comportements peu sains tels que le tabagisme, l'augmentation de l'apport calorique, l'augmentation de la consommation d'alcool^{11,12} et 2) caractéristiques biologiques comme l'augmentation de la réactivité cardio-vasculaire/neuro-endocrinienne au stress,¹³ augmentation de l'activation plaquettaire,¹⁴ augmentation des cytokines inflammatoires,^{15,16} ou de l'expression du syndrome métabolique chez les personnes non diabétiques.^{17,18} Une élévation de la réactivité cardio-vasculaire (CVR) au stress prédit une progression plus rapide de l'athérosclérose carotidienne¹⁹⁻²¹ et une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC).²² L'ajustement sur des facteurs indicateurs de ces mécanismes biocomportementaux dans les études destinées à identifier les facteurs de risque psychosociaux passent à côté de la cible. Plutôt que d'être indépendants de ces facteurs biocomportementaux,

Affiliations des auteurs : Departments of Psychiatry and Behavioral Sciences (Drs Williams and Barefoot), Medicine (Dr Williams), and Psychology (Dr Williams) et the Behavioral Medicine Research Center (Dr Williams), Duke University Medical Center (Drs Williams and Barefoot), Durham, NC; Departments of Psychology, Medicine, and Psychiatry et Behavioral Medicine Research Center, University of Miami, Miami, Fla (Dr Schneiderman).

Liens financiers : le Dr Williams est un des fondateurs et actionnaire de Williams Lifeskills Inc, une compagnie qui développe et commercialise des programmes d'entraînement au contrôle du stress.

Correspondance : Redford B. Williams, MD, Duke University Behavioral Medicine Research Center, PO Box 3926, Durham, NC 27710 (e-mail: redfordw@duke.edu).

Lire article p. 658.

les facteurs de risque psychosociaux ont plus de probabilité d'agir par leur intermédiaire pour influencer la pathogenèse et l'évolution de la maladie. Si l'agressivité et la réactivité cardio-vasculaire sont toutes deux associées à l'incidence de l'hypertension artérielle et si le contrôle de la réactivité cardio-vasculaire rend l'effet de l'agressivité non significative, il peut être utile d'envisager une CVR élevée au stress comme médiateur de l'effet pathogène de l'agressivité plutôt que de conclure que l'agressivité n'est pas un facteur de risque indépendant de CVD. Avec ce scénario, la relation entre la CVR et le stress devrait être évaluée dans des essais comportementaux ciblant l'agressivité pour s'assurer que le traitement améliore le mécanisme pathogénique.

La prise en compte des interactions gènes-environnement qui nourrissent le regroupement des caractéristiques comportementales, psychosociales et biologiques qui augmentent le risque de CVD développera la possibilité de développer des approches préventives et thérapeutiques efficaces. Les systèmes sérotoninergiques régulant beaucoup de ces caractéristiques,²³ des travaux antérieurs dans ce domaine se sont centrés sur les variants génétiques qui codent pour les protéines impliquées dans la régulation de la fonction sérotoninergique. Une association entre un polymorphisme fonctionnel du promoteur du gène transporteur de la sérotonine et des facteurs de risque psychosociaux tels que l'agressivité et la dépression a été démontrée,²⁴ mais aussi avec une augmentation de la CVR en réponse au stress,²⁵ une altération du renouvellement de la sérotonine dans le système nerveux central,²⁶ et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM).^{27,28} Chez les personnes ayant un niveau élevé de stress dans la vie, celles qui ont l'allèle court le moins actif dans ce polymorphisme ont le plus de probabilité d'avoir une dépression.²⁹ L'utilisation de critères génétiques devrait en conséquence augmenter la sensibilité et la spécificité qui permettent aux praticiens d'identifier les personnes qui présentent le risque le plus élevé et qui ont donc le plus de probabilité de bénéficier des traitements comportementaux.

Il n'existe probablement aucune voie unique biocomportementale par laquelle les facteurs psychosociaux influenceraient le développement et l'évolution des maladies cardio-vasculaires et d'autres affections majeures. Une conceptualisation plus précise peut être celle qui envisage les interactions gène-environnement comme influençant la voie qui, parmi les nombreuses voies potentielles biocomportementales, associe les facteurs psychosociaux aux processus pathologiques dans tous les cas spécifiques. Aussi, chez une personne ayant des niveaux importants d'agressivité et de dépression, une augmentation de la consommation calorique et de la CVR vis-à-vis du stress peut jouer un rôle clé dans la survenue d'un IDM à l'âge de 45 ans, tandis que chez une autre personne, le tabagisme et une élévation des cytokines inflammatoires peut constituer les facteurs prédisposants sous-jacents.

Il n'est pas nécessaire d'attendre d'avoir une connaissance complète des interactions gène-environnement et de leur influence sur les voies biocomportementales qui transposent les facteurs psychosociaux en maladie pour commencer cet important travail qui est de développer et d'explorer des voies destinées à améliorer leur impact négatif sur la santé. Bien qu'un gros travail reste à accomplir, les traitements comportementaux et pharmacologiques ciblant les facteurs de risque psychosociaux et les mécanismes biocomportementaux qui sont partie prenante, ont montré des promesses considérables pour diminuer la maladie et améliorer la santé et le bien-être.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont montré les bénéfices des approches comportementales dans la prévention secondaire des patients souffrant de CVD. Les techniques de méditation qui diminuent la pression artérielle sont associées à une réduction de l'épaisseur intima-media de la carotide chez des patients noirs âgés hypertendus.^{30,31} Le projet *Recurrent Coronary Prevention Project* (RCPP) a montré qu'il était possible de diminuer le comportement de type A et que de tels changements sont associés à une réduction de 44 % des événements dans les suites d'un IDM par rapport au traitement habituel.³² En ciblant le profil multidimensionnel du comportement

de type A, le programme RCPP a réduit l'agressivité, la colère et la dépression et a en même temps amélioré l'auto-efficacité et le bien-être.³³ Cette observation montre que des facteurs de risque psychosociaux multiples peuvent être améliorés par une intervention comportementale, compatible avec le concept que les facteurs de risque psychosociaux tendent à s'agréger chez les mêmes individus et les mêmes groupes. Un autre essai clinique portant sur une intervention destinée à réduire l'agressivité chez des patients après IDM a rapporté des diminutions significatives de l'agressivité de même que de la dépression et de la pression artérielle diastolique, se maintenant deux mois après la fin de l'intervention.³⁴ L'essai *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* (ENRICH)³⁵ a observé qu'un traitement comportemental diminuait la pression artérielle et l'isolement social chez les patients après IDM, mais les résultats cliniques n'ont pas différé par rapport à ceux du groupe témoin, peut-être parce que les témoins montraient aussi des réductions significatives, mais plus faibles, de la dépression et de l'isolement social.

D'autres essais cliniques ont employé une approche plus générale, enseignant aux patients la façon de lutter contre le stress plus efficacement. Un tel essai chez des patients CHD ayant une ischémie myocardique documentée et des troubles de la cinétique pariétale ventriculaire a trouvé qu'une formation au contrôle du stress était associée à la fois à une diminution des récurrences de CHD et à une amélioration de la cinétique pariétale.³⁶ Une formation pour lutter contre le stress chez des patients ayant subi un pontage aorto-coronarien a permis des améliorations à la fois des facteurs de risque psychosociaux et de la CVR lors des tests de stress psychologique chez des patients randomisés pour lutter contre ce stress par rapport à ceux ayant eu une prise en charge normale.³⁷

Il existe aussi des preuves montrant que les traitements pharmacologiques qui ciblent la dépression peuvent améliorer le pronostic médical chez les patients CHD. Une étude descriptive au sein d'un large échantillon a trouvé que les patients traités par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine avaient une diminution de l'incidence de la CHD.³⁸ Un essai randomisé évaluant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement de la dépression après IDM a obtenu des résultats encourageants montrant que de tels traitements peuvent améliorer le pronostic dans ce groupe de patient.³⁹ Les patients de l'essai ENRICH qui étaient traités, mais sans randomisation, par des ISRS ont aussi montré des diminutions significatives des récurrences d'événements coronariens et de la mortalité.³⁵

Il sera nécessaire de développer beaucoup plus de travaux avant que les traitements comportementaux destinés à réduire les effets délétères des facteurs de risque psychosociaux et les mécanismes biocomportementaux qui les accompagnent deviennent une pratique de référence. L'état actuel concernant les interventions comportementales ciblant les facteurs de risque psychosociaux peut être similaire à celui autour de l'utilisation des bêtabloquants dans les années 1970 chez les patients ayant un IDM : certains essais cliniques montraient un bénéfice, mais d'autres pas. Ce n'est que lorsque les données de la *Beta-Blocker Heart Attack Trial*⁴⁰ et le regroupement des analyses d'essais multiples^{41,42} sont devenus disponibles qu'il a été clair que des réductions très faibles de 23 % à 28 % des événements cliniques étaient obtenus. Aujourd'hui, les bêtabloquants sont un traitement de référence après IDM.

L'étude par Yan et al,⁶ montrant que les facteurs de risque psychosociaux augmentent le risque de CVD, les preuves actuelles concernant les mécanismes biologiques plausibles qui régulent probablement les associations entre les facteurs de risque psychosociaux et le risque de CVD, et les preuves provenant des essais cliniques sur les traitements comportementaux et pharmacologiques plaident en faveur d'un soutien à une augmentation des travaux de recherche pour développer, mettre en place et tester les interventions comportementales et pharmacologiques destinées à réduire l'impact des facteurs psychosociaux sur le développement et le pronostic de la CVD. L'état de nos connais-

sances s'étendant, il sera important d'inclure l'évaluation des facteurs génétiques qui peuvent modérer l'impact de telles interventions de même que les mécanismes biocomportementaux qui régulent leurs bénéfices.

Financement/Soutien : ce travail a été soutenu par des bourses du National Heart, Lung, and Blood Institute RO1HL54780, P01HL36587 et P01HL36588, du National Institute of Mental Health K05MH79482 et de la Clinical Research Unit M01RR30 et par un financement du Duke University Behavioral Medicine Research Center.

BIBLIOGRAPHIE

- Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, et al. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. *JAMA*. 1975;233:872-877.
- Shekelle RB, Hulley S, Neaton J, et al. The MRFIT behavioral pattern study, II. *Am J Epidemiol*. 1985;122:559-570.
- Williams RB, Haney TL, Lee KL, Blumenthal JA, Kong Y. Type A behavior, hostility, and coronary atherosclerosis. *Psychosom Med*. 1980;42:539-549.
- Miller TQ, Smith TW, Turner CV, et al. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull*. 1996;119:322-348.
- Williams JE, Paton CC, Siegler IC, et al. Anger proneness predicts coronary heart disease risk. *Circulation*. 2000;101:2034-2039.
- Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA*. 2003;290:2138-2148.
- Williams RB, Barefoot JC, Blumenthal JA, et al. Psychosocial correlates of job strain in a sample of working women. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:543-548.
- Barefoot JC, Peterson BL, Dahlstrom WG, et al. Hostility patterns and health implications. *Health Psychol*. 1991;10:18-24.
- Matthews KA, Kelsey SF, Meilahn EN, et al. Educational attainment and behavioral and biologic risk factors for coronary heart disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1132-1144.
- Kaplan GA. Where do shared pathways lead? some reflections on a research agenda. *Psychosom Med*. 1995;57:208-212.
- Scherwitz KW, Perkins LL, Chesney MA, et al. Hostility and health behaviors in young adults. *Am J Epidemiol*. 1992;136:136-145.
- Siegler IC, Peterson BL, Barefoot JC, Williams RB. Hostility during late adolescence predicts coronary risk factors at midlife. *Am J Epidemiol*. 1992;136:146-154.
- Suarez EC, Kuhn CM, Schanberg SM, Williams RB, Zimmermann EA. Neuroendocrine, cardiovascular, and emotional responses of hostile men: the role of interpersonal challenge. *Psychosom Med*. 1998;60:78-88.
- Markovitz JH. Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease. *Psychosom Med*. 1998;60:586-591.
- Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1252-1257.
- Rothermundt M, Arolt V, Peters M, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*. 2001;63:93-102.
- Surwit RS, Williams RB, Siegler IC, et al. Hostility, race, and glucose metabolism in nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2002;25:835-839.
- Niara R, Banks SM, Ward KD, et al. Hostility and the metabolic syndrome in older males: the normative aging study. *Psychosom Med*. 2000;62:7-16.
- Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens*. 1997;15:49-55.
- Lynch JW, Everson SA, Kaplan GA, et al. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular response to stress on the progression of carotid atherosclerosis? *Am J Public Health*. 1998;88:389-394.
- Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: a population-based study. *BMI*. 1997;314:553-561.
- Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA, et al. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2001;32:1263-1270.
- Williams RB. Neurobiology, cellular and molecular biology, and psychosomatic medicine. *Psychosom Med*. 1994;56:308-315.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274:1527-1531.
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med*. 2001;63:300-305.
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, et al. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:533-541.
- Aninami T, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, et al. A synergistic effect of serotonin transporter gene polymorphism and smoking in association with CHD. *Thromb Haemost*. 1999;81:853-856.
- Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:2943-2945.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386-389.
- Schneider RH, Staggers F, Alexander CN, et al. A randomized controlled trial of stress reduction for hypertension in older African Americans. *Hypertension*. 1995;26:820-827.
- Castillo-Richmond A, Schneider RM, Alexander CN, et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke*. 2000;31:568-573.
- Friedman M, Thoresen CE, Gill JJ, et al. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J*. 1986;112:653-655.
- Mendes de Leon CE, Powell LH, Kaplan BH. Change in coronary-prone behaviors in the Recurrent Coronary Prevention Project. *Psychosom Med*. 1991;53:407-419.
- Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention in CHD patients. *Health Psychol*. 1999;18:416-420.
- Writing Committee for the ENRICH Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. *JAMA*. 2003;289:3106-3116.
- Blumenthal JA, Jiang W, Babyak M, et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. *Arch Intern Med*. 1997;157:2213-2223.
- Bishop GD, Kaur M, Tan VLM, et al. Psychosocial skills training reduces stress reactivity, resting heart rate, and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2002;106:699.
- Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:1894-1898.
- Classman AH, O'Conner CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701-709.
- Goldstein S. Propranolol therapy in patients with acute myocardial infarction: the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Circulation*. 1983;67:153-157.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371.
- The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP). *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.