



formation continue

Cholestérol : patient et médecin au cœur de l'action

LA PUBLICATION des premiers résultats des études angiographiques au début des années 90 nous a révélé que la réduction du cholestérol LDL (LDL-C) retardait la progression de l'athérosclérose coronarienne. Quatre ans plus tard, l'étude 4S et ses congénères (WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TEXCAPS) sont venues confirmer que la baisse des taux de LDL-C s'accompagnait d'une diminution substantielle (24 à 42 %) du risque d'accident cardiovasculaire, aussi bien en prévention primaire que secondaire, et ce, quel que soit le niveau de LDL-C initial ou le profil de risque de maladie cardiovasculaire. Cette démonstration des bénéfices de l'intervention diététique et pharmacologique avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase a fait du LDL-C la cible de choix ; et tous les consensus sur le traitement des dyslipidémies publiés ces dernières années ont mis l'accent sur la réduction du cholestérol LDL comme premier objectif du traitement. On s'entend également pour recommander des valeurs cibles plus basses en prévention secondaire et chez les diabétiques (2,5 à 2,7 mmol/L) qu'en prévention primaire (3 à 5 mmol/L, selon le profil de risque). On n'a cependant toujours pas déterminé, à l'heure actuelle, quel serait le niveau optimal de LDL-C. L'étude TNT, dont les résultats seront connus dans environ trois ans, qui compare l'effet de 10 et de 80 mg d'atorvastatine en prévention secondaire, vise à déterminer si une réduction du taux de LDL-C à des niveaux inférieurs à 2,0 mmol/L

Le Dr Robert Dufour, M.Sc., lipidologue, travaille au sein du Groupe de recherche sur les dyslipidémies et l'athérosclérose de l'Institut de recherches cliniques de Montréal.

Le futur : au-delà du cholestérol

par Robert Dufour

- En dehors des facteurs classiques (cholestérol, hypertension, tabagisme, etc.), que savez-vous de l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire ?
- La connaissance du génome humain révolutionnera-t-elle la prévention des maladies cardiovasculaires ?
- Les statines sont-elles la solution définitive à l'hypercholestérolémie ?

s'accompagne de bénéfices supplémentaires. Les bienfaits de la réduction des taux de triglycérides et de l'augmentation des taux de HDL-C avec un fibrate chez les diabétiques ou les patients atteints de maladie coronarienne dont les taux de LDL-C sont « normaux » (3,0 mmol/L) ont également été démontrés par l'étude VA-HIT, publiée l'an dernier¹.

Récemment, l'étude MIRACL a obtenu des premiers résultats indiquant qu'un traitement précoce dans les 96 heures suivant une attaque d'angine instable ou un infarctus (sans onde Q) avec 80 mg d'atorvastatine réduisait significativement (16 %) le risque d'une seconde attaque au cours des 16 semaines suivantes².

Si les études semblables PRINCESS (utilisant la cétivastatine), PACT et A to Z (utilisant la pravastatine) confirment que les statines offrent des bénéfices dès les premières semaines de

traitement, il faudra ajuster la pratique hospitalière en conséquence.

Si les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase diminuent le risque de maladie cardiovasculaire dès les premières semaines de traitement, il faudra en conclure qu'ils ont bel et bien un effet stabilisateur sur la plaque athéromateuse vulnérable, celle qui est sujette à se fissurer pour provoquer l'angine instable ou l'infarctus. Cet effet stabilisateur précoce s'exercerait de plusieurs façons :

- en corrigeant la dysfonction endothéliale vasoconstrictive ;
- en diminuant le potentiel thrombotique (facteur tissulaire) ;
- en augmentant le dépôt de collagène dans le capuchon fibreux ;
- en diminuant la production des métalloprotéases par les macrophages ;
- en diminuant l'activité inflammatoire à l'intérieur de la plaque athéromateuse³.

Si les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase diminuent le risque de maladie cardiovasculaire dès les premières semaines de traitement, il faudra en conclure qu'ils ont bel et bien un effet stabilisateur sur la plaque athéromateuse vulnérable.

Repère

Tableau I

Certains gènes susceptibles d'être associés à la maladie cardiovasculaire

Gène	Position chromosomique
Lipides	
Apolipoprotéine E	19q 13.2
Apolipoprotéines A I/C III/A IV	11q 23.3
Apolipoprotéine B	2p 24
Apolipoprotéine (a)	6q 26
CETP (<i>cholesteryl ester transfer protein</i>)	16q 21
LCAT (lécithine cholestérolacyltransférase)	16q 22.1
Récepteur LDL	19p 13.2
Lipase lipoprotéique	8p 22
Lipase hépatique	15q 21-22
Système rénine-angiotensine	
Enzyme de conversion de l'angiotensine	17q 23
Angiotensinogène	1q 42
Récepteur de l'angiotensine II (type I)	3q 22
Facteurs de coagulation	
Facteur V	1q 21-25
Fibrinogène	4q 28
Molécules d'adhésion leucocytaire	
Molécule d'adhésion endothéliale	1q 22-25
Molécule-I d'adhésion intercellulaire	19p 13.2
Molécule d'adhésion vasculaire	1p 32-31
Endothéline 1	6p 24.2-23
Endothéline 2	1p 34
Endothéline 3	20q 13.2-13.3
Méthylènetétrahydrofolate réductase	1p 36.3

Inflammation et athérosclérose

Certaines études prospectives ré-

centes ont montré que des marqueurs de l'inflammation comme les niveaux plasmatiques d'amyloïde A, de molécule d'adhésion intercellulaire de type 1

Il sera probablement utile dans l'avenir de quantifier l'activité inflammatoire pour préciser le risque de maladie cardiovasculaire et les bénéfices du traitement.

Il faudra s'attendre à voir augmenter au cours des prochaines années le nombre de médicaments utilisés en cardiologie préventive.

(ICAM-1), d'interleukine 6 et en particulier de protéine C-réactive (hs-CRP) pouvaient aider à prédire le risque de maladie cardiovasculaire⁴. Déjà, des analyses subséquentes des données des études CARE et AFCAPS-TEXCAPS ont montré que le risque de maladie cardiovasculaire s'élevait avec la concentration plasmatique de protéine C-réactive et que l'effet bénéfique du traitement était plus marqué chez les sujets ayant des niveaux plasmatiques élevés des marqueurs de l'inflammation.

Il sera donc probablement utile dans l'avenir de quantifier l'activité inflammatoire pour préciser le risque de maladie cardiovasculaire et les bénéfices du traitement. On n'a pas encore établi à l'heure actuelle quels seront les meilleurs paramètres à utiliser (protéine C-réactive, interleukine, NF kappa B, etc.) pour quantifier le risque « inflammatoire ».

Génomique et risque cardiovasculaire

Le séquençage complet du génome humain laisse apparaître la possibilité théorique d'identifier tous les marqueurs de prédisposition génétique à la maladie cardiovasculaire d'un individu donné⁵. Certains de ces marqueurs, comme le génotype d'apolipoprotéine E4, l'allèle D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou la forme C677T (thermolabile) de la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR), ont déjà été associés dans des études de populations à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Toute une série de gènes susceptibles de prédire le risque de maladie cardiovasculaire sont déjà à l'étude (*tableau I*). Cependant, il est peu probable que nous disposions bientôt d'une batterie complète de tests

génétiques qui, intégrés à l'aide d'une équation mathématique, permettraient de diagnostiquer ou de prédire la maladie cardiovasculaire, et ce, pour plusieurs raisons :

- cette batterie de tests devra être plus efficace que la simple évaluation des antécédents familiaux ;
- elle devra être plus prédictive que la mesure des phénotypes intermédiaires comme les lipoprotéines plasmatiques, la glycémie, la tension artérielle, l'homocystéine, etc. ;
- l'athérosclérose est une maladie complexe qui résulte de l'interaction de centaines de gènes ;
- les effets de plusieurs des gènes prédisposant à l'athérosclérose sont fonction du contexte et de l'environnement ; ainsi, la forme C667T de la MTHFR n'entraîne une augmentation de l'homocystéine plasmatique que chez les personnes dont les taux d'acide folique sont inférieurs à 15,4 mmol/L⁶.

Donc, il est probable que même si le profil génétique est défavorable, un comportement et des habitudes de vie saines pourront, dans une large mesure, prévenir ou retarder l'apparition de la maladie⁷.

Au cours des prochaines années, il faudra par ailleurs surveiller de près l'évolution de la pharmacogénomique qui, en identifiant les gènes en cause dans le métabolisme et la réponse thérapeutique aux médicaments, permettra au clinicien de mieux cibler le traitement pharmacologique en prévention des maladies cardiovasculaires.

Nouveaux agents hypolipidémisants-antiathérosclérose

Au cours des prochaines années, nous devrions voir apparaître sur le marché canadien de nouveaux agents

hypolipidémisants qui, utilisés seuls ou en combinaison, permettront des réductions des taux de LDL-C de l'ordre de 60 à 70 % associées à une diminution des taux de triglycérides d'environ 40 %. Deux nouvelles statines encore plus efficaces que celles dont on dispose actuellement sont présentement à l'étude chez des sujets humains. En outre, la mise au point du premier inhibiteur de l'ACAT (acylcholestérol acyltransférase), l'enzyme qui catalyse l'estérification intracellulaire du cholestérol dans l'entérocyte, l'hépatocyte et le macrophage, est en phase III. Ce médicament pourrait simultanément diminuer les taux de cholestérol plasmatique et entraver la formation des cellules spumeuses de la plaque athéromateuse.

On étudie aussi actuellement chez des patients hyperlipidémiques l'effet d'inhibiteurs sélectifs des transporteurs intestinaux des acides biliaires. Certains inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol sont aussi à l'étude⁸. On pense que ces agents seraient particulièrement utiles en combinaison avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase pour les patients atteints de maladie coronarienne ou encourant un risque élevé, ainsi qu'en association avec les fibrates pour les patients ayant des hyperlipidémies mixtes. Certains autres agents destinés spécifiquement à bloquer les changements fonctionnels et structuraux qui mènent à l'accident coronarien, tels les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, font aussi l'objet d'investigations à l'heure actuelle.

IL FAUDRA DONC S'ATTENDRE à voir augmenter au cours des prochaines années le nombre de médicaments utilisés en cardiologie préventive. Étant

Summary

The future: beyond cholesterol.

Recent studies have shown that early, rapid and profound reduction of LDL-cholesterol reduces the incidence of recurrent ischemic events. Measurement of inflammation serum proteins may soon help us to predict individual risk. Recent mapping of the human genome will probably lead to the identification of new genes associated with atherosclerosis. It is less probable, however, that it will allow us to assemble a panel of genetic markers that will significantly improve our ability to predict cardiovascular risk. We will in a near future add new families of agents to the ones currently used in preventive cardiology.

Key words: cholesterol, cardiovascular disease, inflammation, pharmacotherapy, genetics.

donné que la constellation de facteurs génétiques et comportementaux qui engendre un accident ischémique est probablement différente pour chaque individu, le défi qui nous attend sera de maximiser l'information disponible sur chaque patient (paramètres génétiques, biochimiques, environnementaux) de façon à mieux cibler les agents pharmacologiques à utiliser en prévention cardiovasculaire et à réduire au minimum le recours au traitement pharmaceutique. □

Date de réception : 29 janvier 2001.

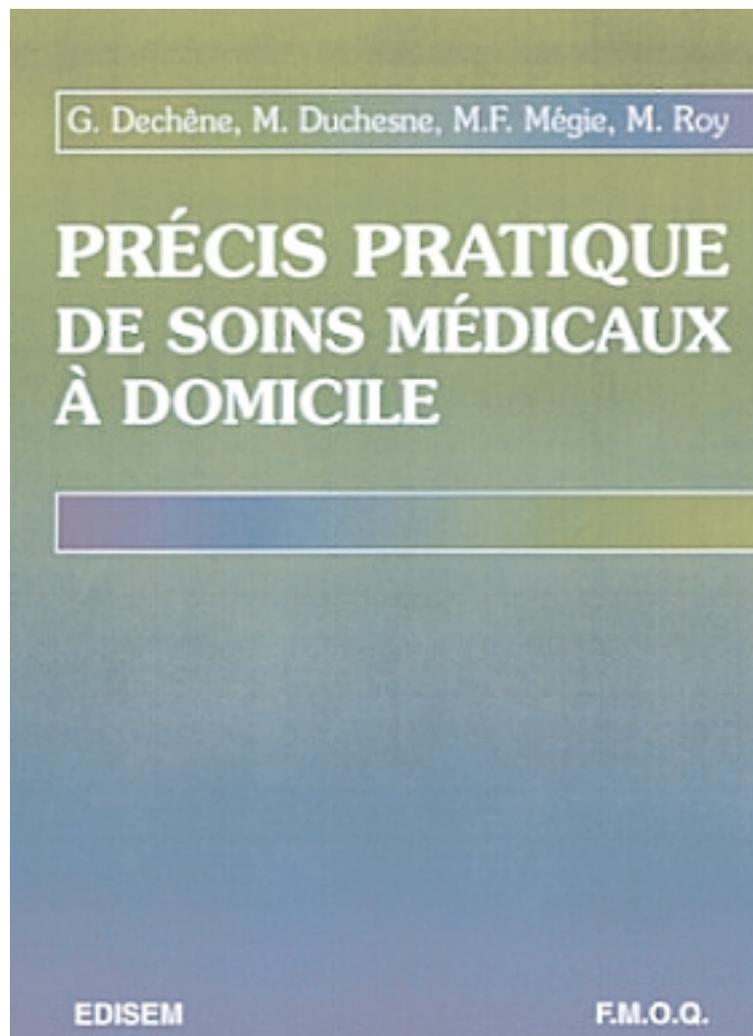
Date d'acceptation : 5 mars 2001.

Mots clés : cholestérol, maladie cardiovasculaire, inflammation, pharmacothérapie, génétique.

Bibliographie

1. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil

En librairie



En vente chez Somabec ¶



Prix : 63,50\$, taxes en sus. ¶



Renseignements : ¶

Somabec : (450) 774-8118 ; ou 1 800 361-8118 ¶

Télécopieur : (450) 774-3017 ¶

courriel : bp295@somabec.qc.ca

for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 410-8.

2. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, et al. Rationale and design of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 578-81.
3. Davignon J, Dufour R. An update on the statins. Dans : Betteridge DJ, éd. *Lipids and Vascular Disease*. London : Martin Dunitz, 2000 ; 201-17.
4. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 836-43.
5. Ellsworth DL, Sholinsky P, Jaquish C, Fabsitz RR, Manolio TA. Coronary heart disease. At the interface of molecular genetics and preventive medicine. *Am J Prev Med* 1999 ; 16 : 122-33.
6. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996 ; 93 : 7-9.
7. Hegele RA. Genetic prediction of coronary heart disease: lessons from Canada. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 Suppl 230 : 153-67.
8. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JMA, Medina J, Li L, Lustig K, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RxR heterodimers. *Science* 2000 ; 289 : 1524-9.

