



E. BRUCKERT, B. HANSEL

Lipidologie : quoi de neuf ?

Les études épidémiologiques ont, de façon très cohérente, et cela dans tous les pays et toutes les populations, montré qu'il existe un lien très fort entre le taux de LDL-cholestérol et celui de HDL-cholestérol et le risque de maladies cardiovasculaires. La **figure 1** situe les principaux niveaux de LDL-c qui sont des repères cliniques sur la courbe de l'étude MRFIT.

Le lien avec le HDL-c est un lien indépendant des autres facteurs classiques et, par ailleurs, est un lien qui, bien entendu, est indépendant du LDL-c ou de son marqueur, l'apolipoprotéine B. C'est pour cette raison que dans l'étude INTERHEART, le rapport apoB/apoA1 est puissamment relié au risque vasculaire et explique dans cette étude sur 30 000 sujets presque 50 % des infarctus du myocarde.

Cette relation est toutefois prise en défaut dans les valeurs extrêmes d'HDL-c. On sait depuis longtemps que certaines hypoHDLémies majeures sont associées à une relative protection contre les maladies cardiovasculaires. C'est le cas notamment de sujets atteints de mutation "apoA1 Milano", "apoA1 Paris" et de la maladie de Tangier. Il est probable que ces mutations très particulières soient associées à un transport du cholestérol plus rapide malgré les très profondes altérations du remodelage intravasculaire du HDL.

A l'inverse, les élévations extrêmes d'HDL-c sont peut-être parfois non protectrices. Une équipe japonaise a, par ailleurs, montré l'existence d'une maladie athéroscléreuse chez des sujets ayant une hyperHDLémie marquée. Ces sujets avaient une hyperHDLémie importante en raison d'une mutation hétérozygote sur le gène de la "cholesterol ester transfert protein" (CETP). Cette protéine est impliquée dans le remodelage intravasculaire des HDL puisqu'elle a pour fonction

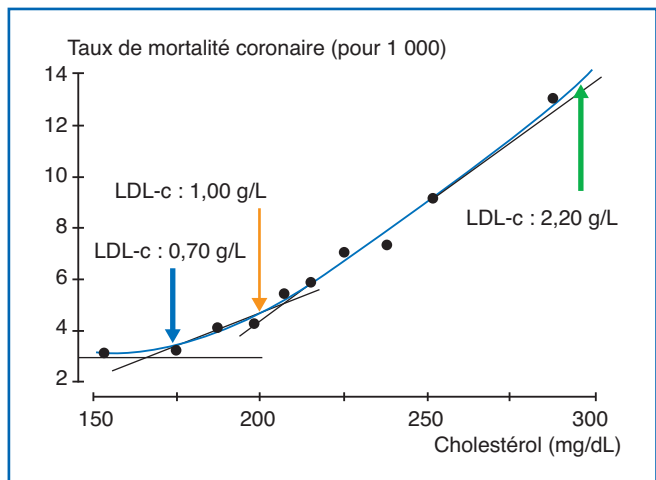


Fig. 1 : Relation entre mortalité coronaire et cholestérolémie dans l'étude MRFIT. Les niveaux de LDL-c sont extrapolés à partir des correspondances habituelles entre cholestérol total et LDL-c.

principale de transférer du cholestérol des HDL vers les lipoprotéines VDL et LDL. Ainsi, sa mutation maintient le cholestérol en grande quantité dans les particules HDL. Dans cette étude, les sujets ayant une hyperHDLémie avaient un taux de HDL-c supérieur à 100 mg/dL.

SEISME DANS LE MONDE DU HDL-C

Les médicaments fortement hyperHDLémiantes comme les inhibiteurs de la CETP ont été développés. Il en existe deux, plus avancés dans leur développement. Le torcetrapib augmente le HDL-c de 50 à 100 % suivant la dose. De façon totalement inattendue, le développement a été interrompu par le comité de surveillance de l'étude ILLUMINATE en raison d'un surcroît de mortalité. Le mécanisme en cause n'est pas connu et en particulier on ne sait actuellement pas si cela s'explique par un effet classe ou par une toxicité isolée du torcetrapib. Les conséquences sont bien entendu importantes pour

Nombre de facteurs de risque	Seuils de LDL en mg/dL	Seuils de LDL en mmol/L
Zéro	2,20 g/L	5,7 mmol/L
Un	1,90 g/L	4,9 mmol/L
Deux	1,60 g/L	4,1 mmol/L
Trois	1,30 g/L	3,4 mmol/L
Haut risque	1,00 g/L	2,6 mmol/L

Tableau 1: Recommandations ASSAPS: seuils de LDL-c en fonction du risque.

le futur de cette classe. Cet échec est évidemment lourd de conséquence, car il risque de ralentir considérablement les progrès dans cette voie thérapeutique pourtant prometteuse. D'autres molécules sont en cours d'expérimentation, mais n'ont pas la même puissance d'action. L'HDL n'a donc pas fini de nous séduire, mais il n'a pas non plus fini de nous impressionner par sa remarquable complexité.

En mars 2005, l'AFSSAPS a publié les recommandations pour la prise en charge thérapeutique des patients en prévention primaire et secondaire. Elle a établi les 5 seuils d'intervention pour les patients à faible, moyen et haut risque (**tableau 1**). Ces seuils d'intervention portent sur le LDL-c et tiennent compte essentiellement du nombre de facteurs de risque ou de la situation cardiovasculaire des patients.

Ces recommandations sont bien admises par les professionnels de Santé, et une étude récente sur plus de 800 médecins montre que plus de 80 % connaissent le seuil de 1,00 g/L comme niveau d'intervention chez le patient à haut risque. Pour les patients à haut risque qui appartiennent à 3 catégories de sujets (prévention secondaire, diabétiques à haut risque et patients dont le risque calculé est supérieur à 20 % à 10 ans), 2 éléments peuvent être discutés. Il s'agit de la possibilité d'un seuil plus bas que 1 g/L en pratique, ce seuil serait de 0,70 g/L, et de la possibilité de combiner les hypolipémiants chez les patients qui n'atteindraient pas les objectifs souhaités. Pour ces deux possibilités, les recommandations de l'AFSSAPS émettent un conseil de prudence et, en pratique, proposent que cette option thérapeutique (choisir un seuil plus bas ou faire des associations thérapeutiques) soit laissée au jugement du clinicien.

BITHERAPIE ET SEUIL A 0,70 G/L

Cette ouverture vient des résultats des essais thérapeutiques ayant comparé des stratégies dites agressives ou intensives

avec les statines. Mais la prudence vient du fait que l'ensemble de ces études ne permet pas clairement d'établir le rapport bénéfice/risque.

Un groupe de travail de la nSFA a donc réfléchi et proposé des recommandations destinées à éclairer le clinicien dans ce choix difficile. Ces recommandations font le point des avantages et des inconvénients thérapeutiques et font une proposition sur les patients qui pourraient bénéficier au mieux de la stratégie visant à baisser le LDL-c à 0,70 g/L. Les patients qui peuvent bénéficier de cette stratégie doivent remplir un certain nombre de conditions préalables comme une bonne observance et tolérance à la monothérapie, et doivent combiner la non atteinte des objectifs et un niveau de risque élevé ou même très élevé.

COCORICO DANS LA GENETIQUE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

A côté des nouveautés thérapeutiques, il est intéressant de signaler l'identification d'une nouvelle forme d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante. Il s'agit d'une découverte importante dans l'histoire de la compréhension de l'hypercholestérolémie familiale. Les conséquences de cette découverte française ont toutes les chances d'avoir des répercussions thérapeutiques à moyen et long termes. C'est dans les années 70 que Brown et Goldstein, Prix Nobel de médecine ont identifié le premier mécanisme responsable d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante. C'est la mutation du récepteur des particules LDL qui est directement responsable de l'augmentation du LDL-c dans la circulation sanguine. Ce récepteur est présent sur l'ensemble des cellules de l'organisme, mais sur un plan quantitatif est dominant au niveau du foie. Cela explique que deux tiers des LDL soient catabolisées au niveau hépatique. Sa mutation est responsable de la classique xanthomatose familiale tendineuse qui touche un Français sur 500. Le pronostic cardiovasculaire de cette hypercholestérolémie par mutation du récepteur LDL est depuis longtemps identifié comme catastrophique en l'absence de traitement.

Environ 10 ans plus tard, la deuxième cause d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante était identifiée. Il s'agit de la mutation portant sur un des ligands du récepteur des LDL, l'apoprotéine B 100. Une mutation sur l'acide aminé 3500 est responsable d'une altération de la liaison de l'apoprotéine B au récepteur des LDL et d'une hypercholestérolémie familiale très proche de la précédente. Ces deux maladies diffèrent par le fait que les mutations sur le récepteur LDL sont extrêmement nombreuses. Près de 1000 ont été décrites. A

l'inverse, les mutations responsables d'hypercholestérolémie et touchant l'apoprotéine B 100 sont très peu nombreuses.

C'est en grande partie grâce à une équipe française que la troisième grande cause d'hypercholestérolémie familiale a pu être identifiée comme étant liée à des mutations d'un gène appelé Proprotein Convertase Subtilising Kaixing 9 (PCSK9).

Le rôle exact de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol reste inconnu. Il subit une régulation similaire à celle du récepteur LDL. La surexpression de PCSK9 entraîne une diminution majeure de l'expression du récepteur LDLR au niveau du foie. Cette réduction se fait sans modification des niveaux de RNAmessagers pour ce récepteur. A l'inverse, les animaux KO pour PCSK9 ont une surexpression du récepteur LDL. Globalement, il s'agit donc d'un régulateur de l'expression de ce récepteur. La dégradation du récepteur LDLR semble se faire au niveau de l'appareil de Golgi et surtout semble être spécifique du foie. Cela explique que les études initiales sur ce type d'hypercholestérolémie n'avaient pas mis en évidence sur des biopsies de peau d'anomalie de l'activité LDLrécepteur sur les fibroblastes ou sur d'autres cellules. La spécificité de l'anomalie au niveau hépatique est d'ailleurs une belle illustration du rôle central du foie dans le métabolisme du LDL-c.

De façon plus inattendue, une équipe américaine a identifié d'autres mutations de PCSK9 qui entraînent une hypocholestérolémie. Les patients présentant cette hypocholestérolémie génétique ont un effondrement de leurs risques cardiovasculaires. Cette variété d'hypocholestérolémie retrouvée de façon relativement fréquente à l'échelon de la population apporte des informations essentielles sur l'absence de risque attribuable au taux de cholestérol bas et permet d'apprécier l'importance de la protection cardiovasculaire assurée par des taux de cholestérol bas tout au long de la vie.

AVANCEES A PETITS PAS DANS L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

Concernant les grands essais d'intervention avec des hypolipémiants publiés en 2006, l'étude SPARCL est sans nul doute la plus importante. Elle a permis de démontrer pour la première fois que l'atorvastatine à forte dose (80 mg) diminuait significativement le risque de faire une récurrence d'acci-

POINTS FORTS

>>> Séisme dans le monde du HDL-c

- Le développement du médicament phare inhibiteur de la CETP a été interrompu.
- La prise en charge du HDL-c se fait donc par la combinaison des recommandations hygiéno-diététiques classiques (activité physique, diététique, arrêt du tabac...) et par hypolipémiants (statine si le LDL-C est supérieur à 1,00 g/L) et fibrates ou acide nicotinique seul si le LDL est inférieur à 1,00 g/L ou en association aux statines si le risque est élevé.

>>> Avancées à petits pas dans l'accident vasculaire cérébral

- L'étude SPARCL démontre pour la première fois un bénéfice dans la prévention de la récurrence de l'AVC.
- Ce bénéfice est discrètement occulté par un surrisque hémorragique.
- Il est donc nécessaire de traiter par statine tous les patients qui ont eu un AVC, mais la dose est à discuter au cas par cas.

>>> Cocorico dans la génétique de l'hypercholestérolémie

- Une mutation, découverte française, fait découvrir le mécanisme d'une nouvelle forme d'hypercholestérolémie quand elle est activatrice et nous démontre le bénéfice de l'hypocholestérolémie quand elle est inhibitrice.

>>> Bithérapie et seuil à 0,70 g/L

- La rareté des études et l'absence d'étude d'intervention doit conduire le clinicien à la sagesse, juste équilibre entre laisser à tort un patient jeune à haut risque et traiter exagérément par des associations qui n'ont pas fait leur preuve. Le LDL-c reste la cible thérapeutique numéro 1 dans cette stratégie.

dent vasculaire cérébral. Ce résultat conforte celui des méta-analyses qui montrait une réduction de 17 % du risque par mmol/L de LDL-c baissé. Elle pose toutefois le problème de l'innocuité de ces fortes doses ou peut-être de l'abaissement excessif du LDL-c dans la mesure où il existe un surrisque d'accident hémorragique.

Dans l'essai, le rapport bénéfice/risque penche en faveur du bénéfice puisque le traitement diminue aussi fortement le risque d'accident coronaire dans une population globalement à haut risque. Cette essai mené contre placebo ne permet toutefois pas de savoir si la dose de 80 mg améliore vraiment le rapport bénéfice/risque par rapport à une dose plus faible. Elle laisse donc le clinicien perplexe. Il est sûrement indispensable de traiter les sujets avec AVC par statine mais la dose à utiliser est à discuter. Le bon sens voudrait que les faibles doses soient proposées si le LDL-c de base n'est pas très élevé. ■