

Risque cardiovasculaire: conjuguer le passé et le futur

Elaine Letendre MD PhD FRCPC

Service de médecine métabolique et Département de médecine de
laboratoire

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Professeure agrégée Département de médecine

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt à rapporter

Les années marquantes de l'histoire du cholestérol

- 1758 Découverte du cholestérol par François-Paul Poulletier dans les calculs biliaires
- 1804 Michel Chevreul décrit les caractéristiques physico-chimiques de la cholestérine
- 1857 Rudolf Virchow identifie la présence de cristaux de cholestérol dans les lésions athéromateuses artérielles
- 1913 Anitschkow induit une hypercholestérolémie et obtient des lésions d'athéromatose avec l'huile de tournesol supplémentée de cholestérol
- 1939 Carl Muller décrit l'hypercholestérolémie familiale xanthomateuse responsable de l'atteinte coronarienne
- 1949 Gofman sépare les fractions lipoprotéiniques par ultracentrifugation et identifie le lien entre la fraction LDL et le risque cardiovasculaire
- 1950 Bloch et Lynen élucident la synthèse du cholestérol
- 1974 Michael Brown et Joseph Goldstein découvrent le récepteur aux LDL

Le cholestérol: une mine de prix Nobel

Le cholestérol a été la molécule la plus distinguée en biologie; 8 prix Nobel en 60 ans

Nobel de chimie 1927: Otto-Wieland qui en a décrit la formule chimique de la cholestérine

Nobel de chimie 1939: Leopold Ruzicka: Métabolisme du cholestérol

Nobel de chimie 1947 et 1950 : Robert Robinson et Otto Paul-Hermann Diels; Travaux sur la relation entre l'athérome et le cholestérol

Nobel de médecine 1964: Bloch et Lynem ; Régulation du métabolisme du cholestérol par les acides gras.

Nobel de chimie 1965: Burns Woodward: Synthèse du cholestérol et la cortisone

Nobel de chimie 1975: Warcup Cornforth: Biosynthèse des stérols

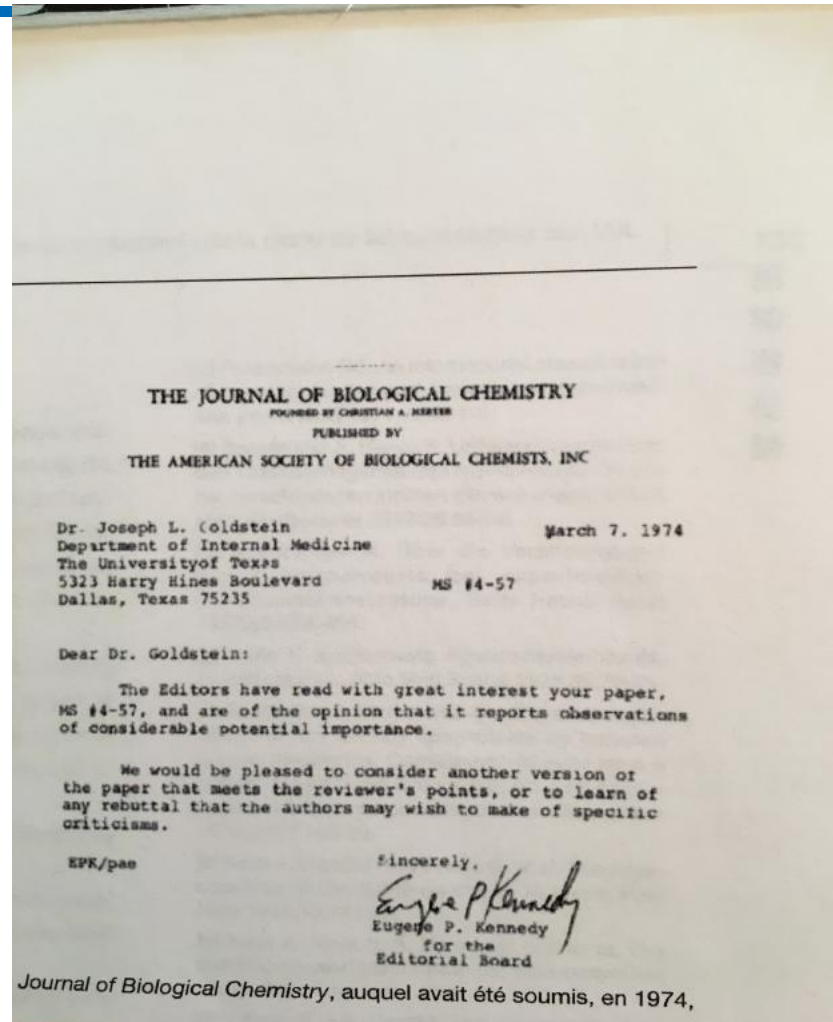
Nobel de médecine 1985; Brown et Goldstein; Découverte du récepteur aux LDL

Les connaissances mises à l'oeuvre

La notion d'hypercholestérolémie familiale s'éclaire en 1974 avec la découverte du rôle du récepteur aux LDL dans la régulation du cholestérol-LDL par Goldstein et Brown.

Et pourtant, lorsque leurs travaux sont soumis pour publication, les réviseurs de la revue donnent un avis mitigé. L'un d'eux affirme que les résultats ne méritent pas d'être publiés. Publié après révision dans le Journal of Biological chemistry, ils reçoivent le Nobel de médecine 11 ans plus tard en 1985.

Jamais prophète en son pays...



En route vers la pharmacothérapie

1957: Le triparanol est commercialisé. Il inhibe la dernière étape de la synthèse du cholestérol mais l'accumulation du desmostérol s'avère tout aussi athérogène. Fiasco et climat de scandale. Suspension de la recherche sur le Tx pharmacologique de l'hypercholestérolémie.

1971: À la recherche d'antibiotiques, Akira Endo découvre un inhibiteur naturel de la synthèse du cholestérol qu'il baptise "compactine". Invité par Golstein et Brown, il confirme le pouvoir hypocholestérolémiant puissant de cette molécule.

1988: Merck entre dans la course et isole la lovastatine qui est consacrée par la FDA.

La controverse continue autour de la nocivité des statines en raison d'une augmentation de cancers chez le chien. La dangerosité potentielle d'une diminution de la cholestérolémie sur le développement cérébral et la fonction membranaire est également mise en cause.

L'ère des statines

Dès 1994, les inhibiteurs de la HMG coA réductase (statines) s'imposent à la suite d'essais thérapeutiques retentissants qui ont démontré les effets bénéfiques des statines sur les événements cardiovasculaires et sur la mortalité globale dans les situations à haut risque vasculaire.

Une série de “statines” sont mises en marché:

- 1987: Lovastatine
- 1989: Pravastatine
- 1991: Simvastatine
- 2000: Fluvastatine
- 2003: Atorvastatine: le plus grand succès pharmaceutique de tous les temps!
- 2010: Rosuvastatine

Malgré des petits dérapages de marketing...



Dire qu'un simple dosage de son **cholestérol aurait pu lui éviter ça**

Une crise cardiaque peut intervenir alors que l'on ne se croit pas malade. On peut être silencieux que l'on a, peut-être depuis des années, un excès de cholestérol dans le sang.

Saviez-vous qu'un excès de cholestérol peut provoquer des maladies cardiovasculaires ? Et qu'elle sont la première cause de mortalité en France ?

Faire mesurer régulièrement son taux de cholestérol est important, d'autant qu'il est relativement facile, aujourd'hui, de le faire baisser.

Si l'un seul de ces points* vous concerne, il est temps de faire baisser votre taux de cholestérol.

- Homme de plus de 40 ans.
- Femme de plus de 55 ans ou ménopausée.
- Antécédent familial de maladie cardiovasculaire.
- Tabagisme.
- Diabète.
- Hypertension.
- Obésité.

* Selon l'Association Française pour l'Étude du Cholestérol (AFC) et l'Association Française pour l'Étude du Diabète (AFD).
* Selon l'Association Française pour l'Étude du Cholestérol (AFC) et l'Association Française pour l'Étude du Diabète (AFD).

Des solutions existent, demandez conseil à votre médecin.

À la poursuite de la diminution du C-LDL

2002: Mise en marché de l'ézétimibe, inhibiteur du transporteur intestinal NPC1L1

2004: Découverte de la fonction de régulation de la protéine PCSK9 sur les récepteurs à LDL

2011: Premier essai clinique avec les anti-PCSK9

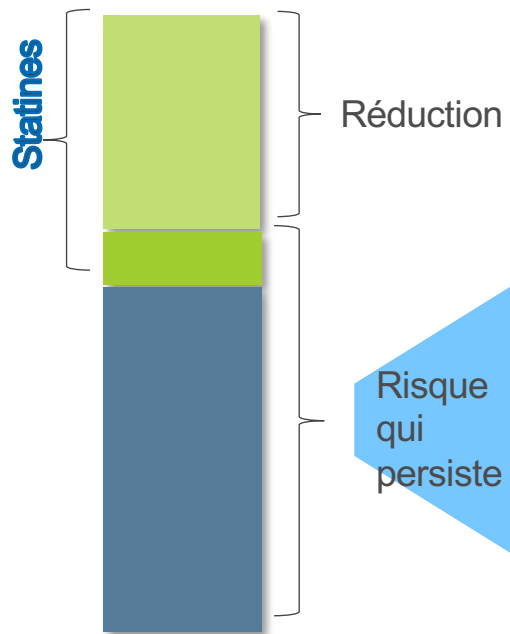
2017: Mise en marché du premier anti-PCSK9

Bref, notre arsenal thérapeutique actuel permet de cibler chacune des étapes principales du métabolisme du cholestérol et de réduire le C-LDL.

Et pourtant

Constatacion: le C-LDL n'est pas le seul facteur responsable du risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire persiste chez les patients recevant un traitement stable par une statine.



Au-delà du C-LDL, de nombreux facteurs jouent un rôle dans la pathogénèse de la maladie cardiovasculaire et contribuent ainsi au risque cardiovasculaire.

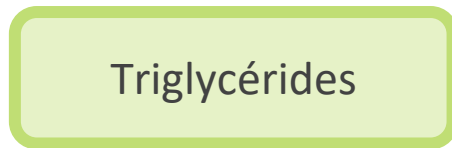
- Triglycérides
- Oxydation
- Diabète
- Hypertension
- Lp(a)
- Thrombose
- Dysfonction endothéliale
- Inflammation
- Instabilité membranaire/cristaux de cholestérol
- Plaque instable

Ference BA et coll. *JAMA*. 2019;321(4):364-373; Ganda OP et coll. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-343; Libby P. *Eur Heart J*. 2015;36:774-776.

Marqueurs de risque autres que le taux de C-LDL

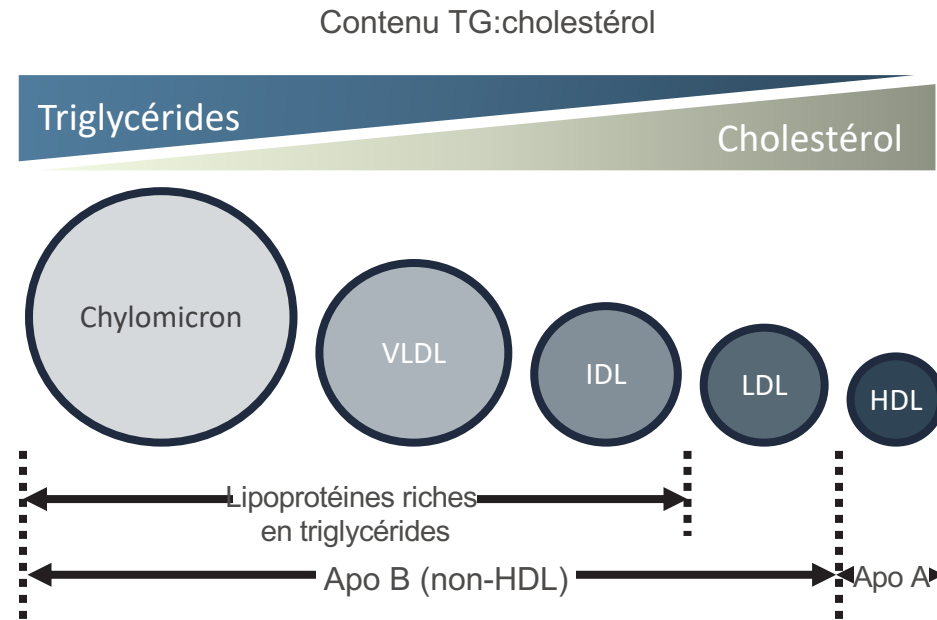
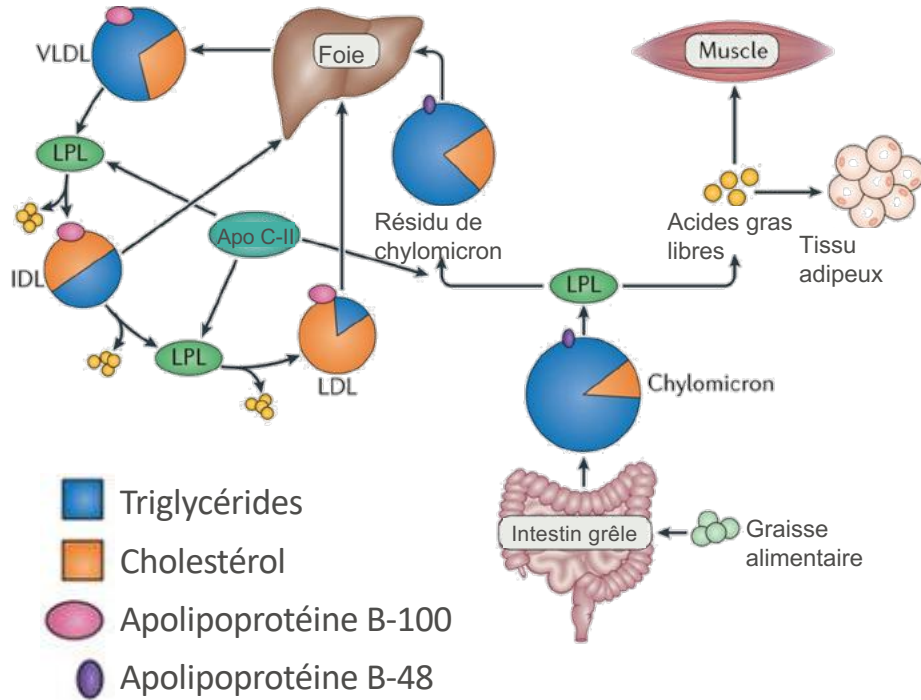


Facteurs de risque connus et traitables avec l'arsenal thérapeutique disponible



Marqueur de risque permettant de reconnaître les personnes présentant un risque cardiovasculaire accru : que révèlent les données concernant le lien entre les triglycérides et le risque cardiovasculaire?

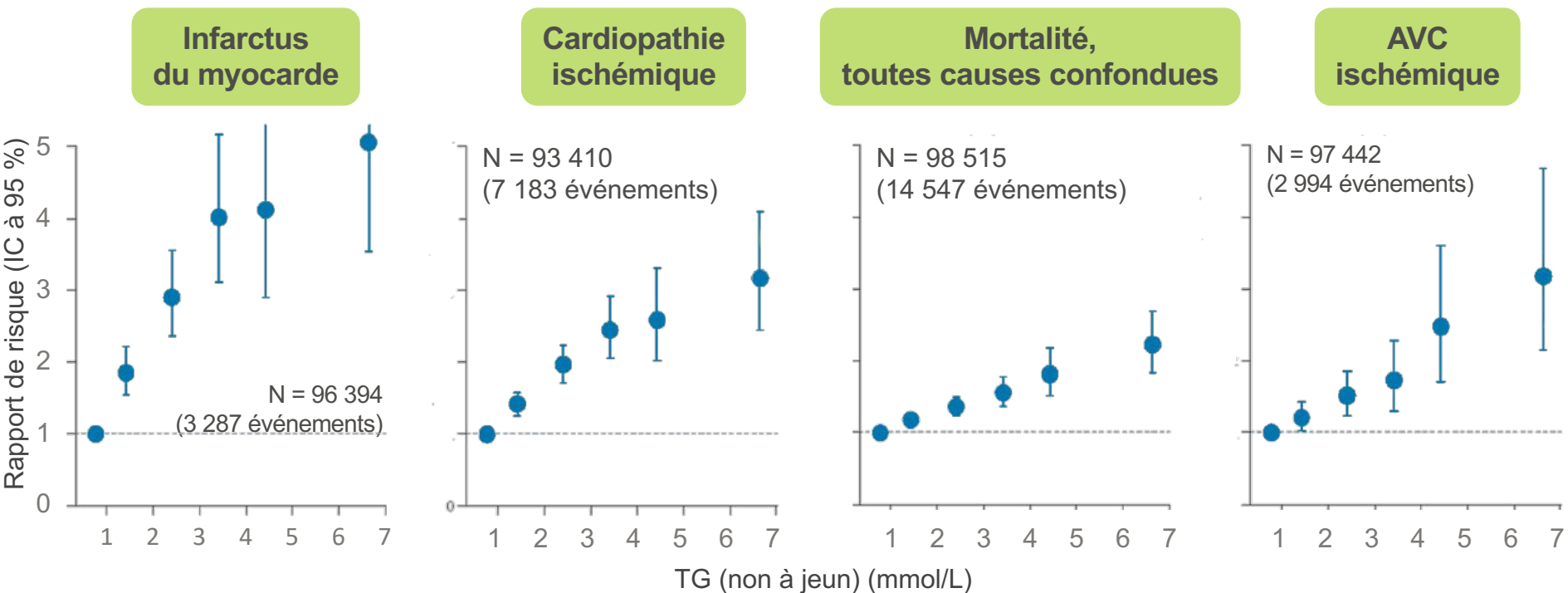
Les triglycérides: cousin mal-aimé ou complice ignoré?



Apo A, apolipoprotéine A; Apo B, apolipoprotéine B; HDL, lipoprotéine de haute densité; IDL, lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL, lipoprotéine de basse densité; TG, triglycérides; LPL, lipoprotéine lipase; VLDL, lipoprotéine de très basse densité.
Adapté de Reiner Z. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:401-411 et Vallejo-Vaz AJ et coll. *Circulation.* 2018;138:770-781.

HyperTG et risque cardiovasculaire/mortalité (observationnel)

Copenhagen City Heart Study et Copenhagen General Population Study



AVC, accident vasculaire cérébral; IC, intervalle de confiance; TG, triglycérides.
Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet*. 2014;384:626-635.

Risque résiduel et TG: nouvelle perspective...

Parmi les facteurs de risque traitables par la norme de soins **au-delà du C-LDL...**



Les triglycérides représentent un marqueur de risque si l'on se fie aux données probantes biologiques, cliniques et génétiques laissant fortement entendre qu'il existe un lien entre un taux élevé de triglycérides et un risque CV accru; ***toutefois...***



Une **absence de bienfait CV** a été observée lors des essais sur les résultats CV portant sur des **fibrates**, la **niacine** et des **mélanges d'acides gras oméga-3** comme l'huile de poisson courante (incluant les acides carboxyliques) et l'huile de krill avec une statine, sauf pour...



l'EPA sans DHA lors de l'essai JELIS, qui a ouvert la voie à l'essai **REDUCE-IT** employant **l'icosapent éthyl.**

L'huile de poisson et ses constituants : terminologie

Huiles de poisson du commerce

Composées des mélanges d'acides gras oméga-3 et/ou oméga-6 dont la concentration et la pureté varient

Oméga-3

Comprennent comme ingrédients actifs le DHA et l'EPA

EPA

Acide eicosapentaénoïque

IPE

Icosapent éthyl : une nouvelle entité chimique, qui constitue une forme unique de l'acide eicosapentaénoïque utilisée dans l'essai REDUCE-IT

Essai JELIS: évaluation de l'EPA sans le DHA

Face à l'absence de bienfait des mélanges d'acides gras oméga-3 lors des essais antérieurs, l'essai JELIS a été conçu pour étudier l'EPA +statines mais sans DHA

Recrutement
N = 19 466

Répartition
aléatoire
N = 18 645

EPA (1,8 g/j)
N = 9 326

Analyse en
intention de traiter
9 326

Suivi médian :
5 ans

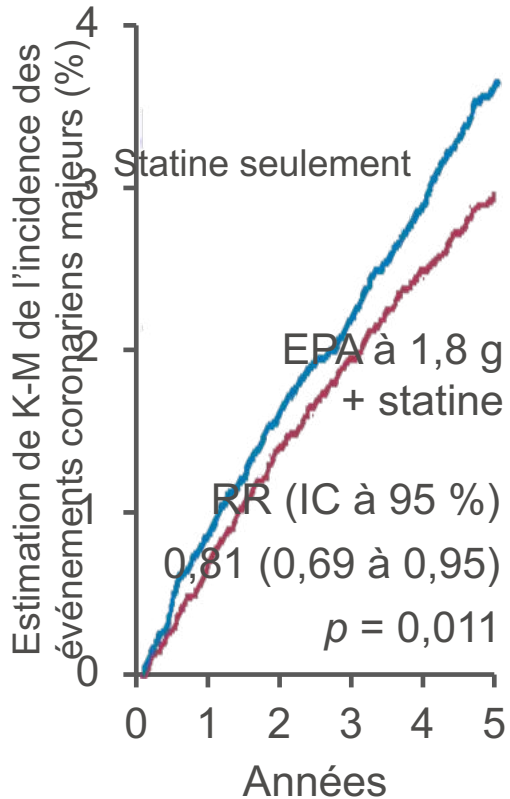
Placebo
(statine seulement)
N = 9 319

Analyse en
intention de traiter
9 319

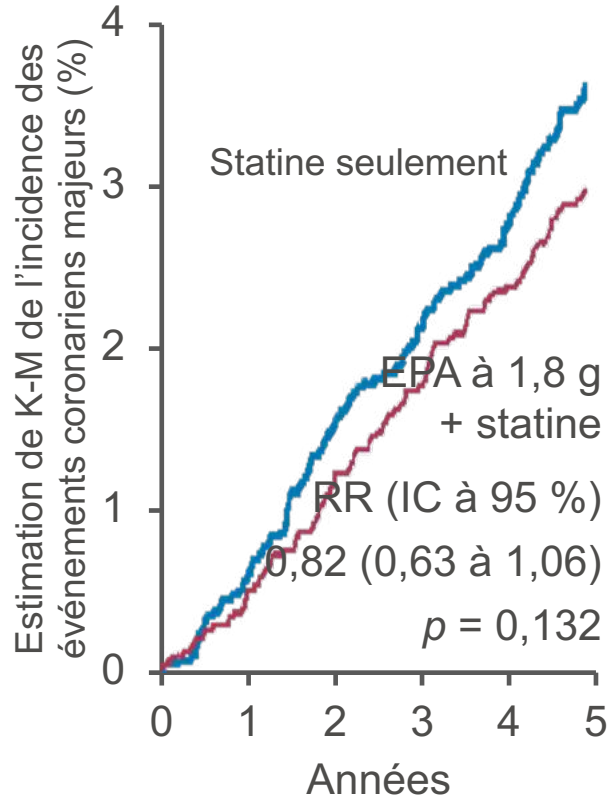
Critère d'évaluation principal : n'importe quel événement coronarien majeur (y compris la mort subite d'origine cardiaque et l'infarctus du myocarde mortel ou non mortel) et autres événements non mortels (y compris l'angine de poitrine instable, l'angioplastie, la pose d'endoprothèse et le pontage aortocoronarien)

Essai JELIS: bénéfice CV de l'EPA sans DHA

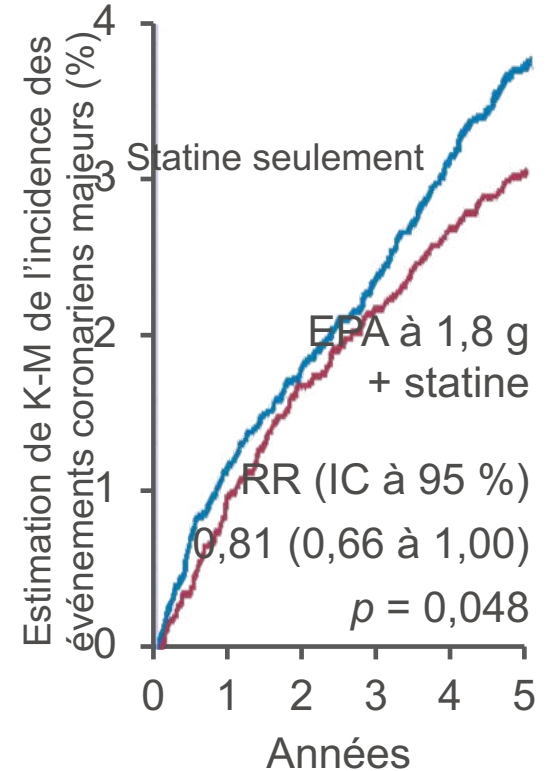
Cohorte entière



Cohorte de prévention primaire



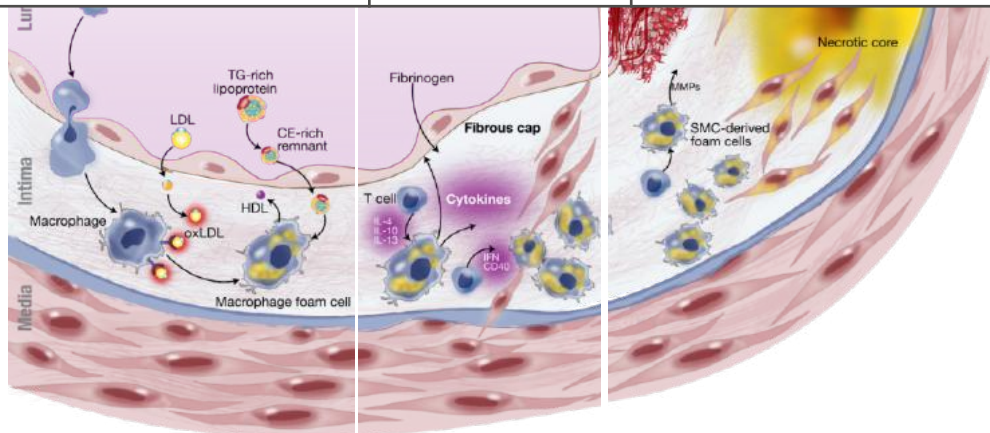
Cohorte de prévention secondaire



Ce que nous savons à propos de l'EPA

Effets de l'EPA sur l'évolution de la plaque

	Dysfonction endothéliale/ stress oxydatif	Inflammation/ croissance de la plaque	Instabilité de la plaque
Augmentation	Fonction endothéliale Biodisponibilité du NO	Rapport EPA:AA IL-10	Épaisseur de la chape fibreuse Diamètre de la lumière Stabilité de la plaque
Diminution	Domaines cristallins de cholestérol LDL oxydées Cholestérol des RLP Adhérence des monocytes Macrophages Cellules spumeuses Effets de l'EPA sur l'évolution de la plaque	IL-6 ICAM-1 hsCRP Lp-PLA2 MMP	Volume de la plaque Rigidité des artères Vulnérabilité de la plaque Thrombose Activation des plaquettes



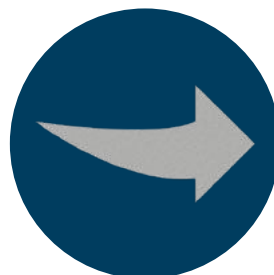
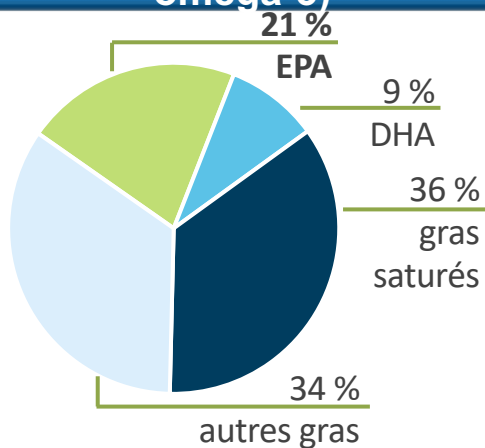
AA, acide arachidonique; EPA, acide eicosapentaénoïque; hsCRP, protéine C réactive ultrasensible; ICAM-1, molécule d'adhérence intercellulaire 1; IL, interleukine; LDL, lipoprotéine de basse densité; Lp-PLA2, phospholipase A2 associée aux lipoprotéines; MMP, métalloprotéase matricielle; NO, oxyde nitrique; RLP, particules ressemblant à des particules résiduelles.

Borow KM, et coll. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):357-366; Ganda Om P et coll. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-343.

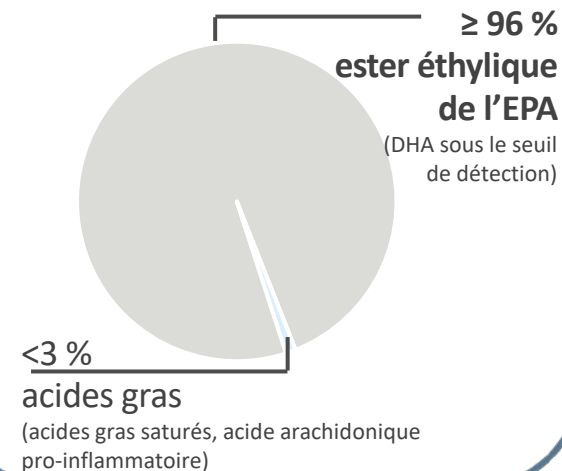
Icosapent éthyl (IPE) : dérivé synthétique de l'EPA

Procédé de fabrication
(purification dans un milieu sans oxygène, extraction du DHA et des acides gras)

Huile de poisson courante
(mélanges d'acides gras
oméga-3)



Icosapent éthyl (IPE)



DHA, acide docosahexaénoïque; EPA, acide eicosapentaénoïque; IPE, icosapent éthyl.

Mason RP, Sherratt SCR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;483:425-429. Hilleman DE et coll. *Adv Ther.* 2020;37:656-670. Amarin – Données au dossier.

L'étude REDUCE-IT : conclusions

Comparativement au placebo, l'IPE à 4 g/j a entraîné...



Réduction significative des premiers événements

- ↓ 25 % des EICM à 5 points (critère d'évaluation principal)
- ↓ 26 % des EICM à 3 points (critère d'évaluation secondaire)
- Autres critères d'évaluation secondaires :
 - ↓ 20% des décès d'origine CV
 - ↓ 31% des crises cardiaques
 - ↓ 28% des AVC



Réduction significative de 30 % des événements CV totaux

- ↓ 25% des 1^{ers} événements CV
- ↓ 32% des 2^{es} événements CV
- ↓ 31% des 3^{es} événements CV
- ↓ 48% des ≥ 4^{es} événements CV



Faible taux d'EI, dont...

- Augmentation légère mais significative des cas de fibrillation/flutter auriculaire
- Augmentation non significative des cas de saignement grave



Efficacité maintenue dans de multiples sous-groupes, dont...

- TG au départ de 1,52 à 5,65 mmol/L
- Cohortes de prévention secondaire et primaire

IPE: un nouvel outil thérapeutique

Les TG pourraient jouer un rôle dans le processus de l'athérosclérose. Dans ce contexte, l'administration de certaines composantes d'huiles de poisson pour normaliser la triglycéridémie paraît logique.

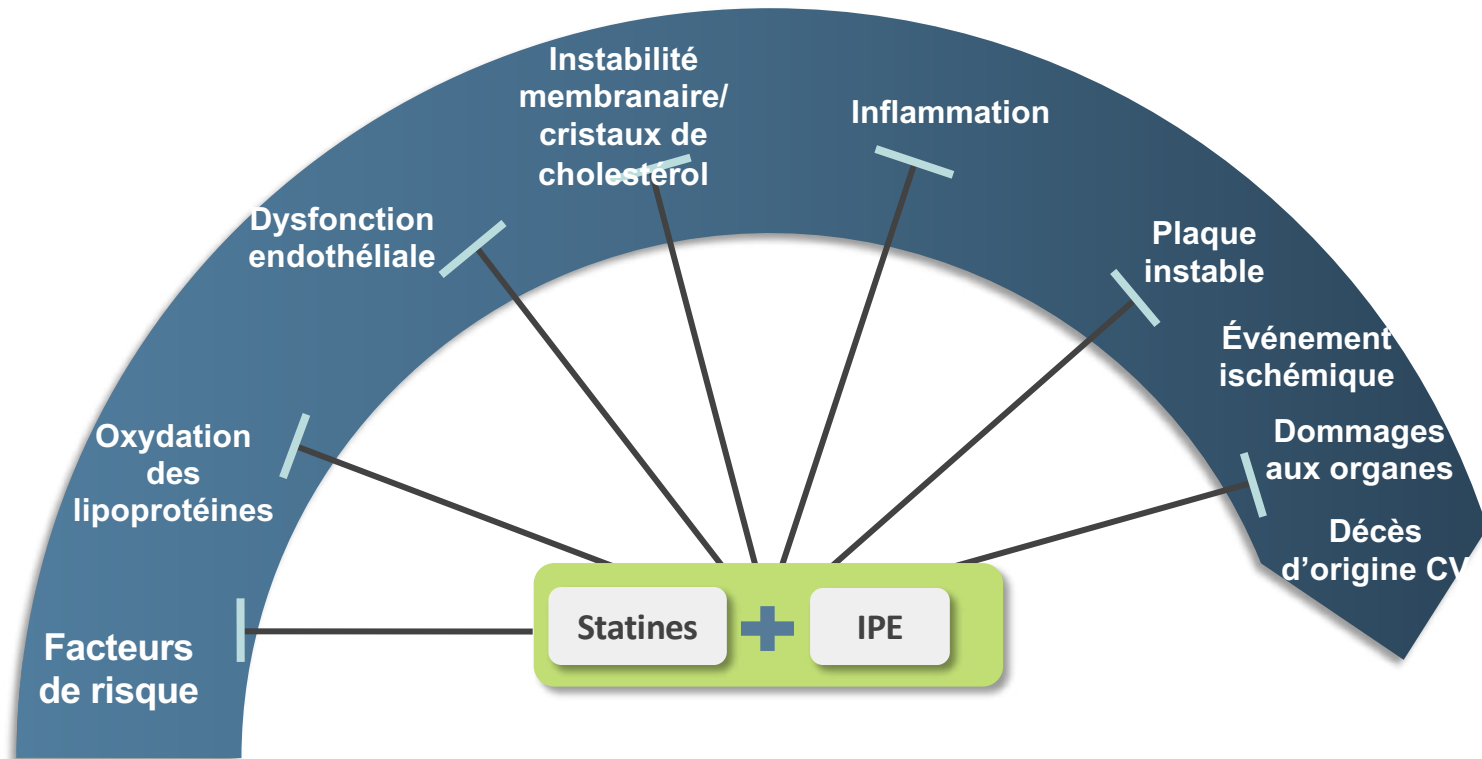
Dans une étude récente (REDUCE-IT), l'administration de l'acide éthyl – eicosapentaénoïque, dérivé synthétique d'un omega-3 dérivé de l'huile de poisson, en ajout chez les pts hypertriglycéridémiques traités avec une statine, a entraîné une diminution importante du risque d'évènement cardiovasculaire.

Les mécanismes d'action sous-jacents aux bénéfices observés lors de la prise de l'icosapent éthyl sont inconnus.

La FDA et Santé Canada ont émis des recommandations pour l'utilisation de ce produit chez les pts hypertriglycéridémiques sous traitement avec statine et atteints de MCAS et chez les pts diabétiques présentant 2 facteurs de risque additionnels.

Le produit est maintenant disponible pour les patients d'exception sous le nom de Vascepa.

Effets bénéfiques de l'IPE: effet multifactoriel probable



En route vers le futur simple...

Malgré tout l'arsenal disponible pour réduire le C-LDL, les patients ont encore un risque de subir un évènement cardiovasculaire.

C'est une simple constatation et il est bien clair que d'un point de vue métabolique et physiopathologique, le processus d'athérosclérose ne saurait être aussi simple et orchestré par une seule variable.

Certains complices sont bien connus: inflammation, hypertriglycéridémie, tabagisme et le tout associé aux autres conditions cardiométaboliques contributoires HTA, diabète, surpoids. L'union fait la force.

Si un bénéfice sur le risque s'exerce via la diminution des TG, il existe des façons bien simples de gérer cette variable: contrôle rigoureux des dysglycémies, perte de poids, arrêt du tabagisme, modifications des habitudes alimentaires, consommation modérée d'alcool, exercice physique etc.

Diminution des TG: la motivation des patients...

Habitudes alimentaires
saines

Exercice physique

Diminution
des TG

Perte de poids

Alcool en modération

L'importance de garder l'esprit ouvert...

L'histoire du cholestérol a été émaillée de considérations fallacieuses, de convictions et de certitudes. Les prises de position ont été nombreuses, et parfois contradictoires.

Extrait d'un éditorial paru dans le British Heart Journal en 1976:

“L'idée que le cholestérol est par lui-même une cause de coronaropathie n'est tout simplement pas recevable... »

45 ans plus tard, nous voici ailleurs...

Il est certain que d'autres facteurs contribuent au risque cardiovasculaire que nous n'avons peut-être même pas encore identifiés.

Soyons à l'affût de la prochaine grande histoire!

Période de discussion

Cliquez pour ajouter un sous-titre