

KALON

Le journal de l'



La maladie athéromateuse comprend deux composantes : l'athérosclérose proprement dite, se présentant sous forme de « plaques d'athérome » (cf. K.79) responsables d'un rétrécissement progressif du calibre artériel et d'une pathologie ischémique chronique (ischémie = souffrance, notamment par manque d'oxygène, d'un tissu mal irrigué), et la rupture de plaque, à l'origine de complications thrombo-emboliques (caillots) responsables d'accidents ischémiques aigus (comme l'infarctus du myocarde). Ces deux composantes doivent être prises en compte pour le traitement.

Traiter la plaque d'athérome c'est s'attaquer à l'athérome (limiter la progression du noyau lipidique et même, si possible, le faire régresser) et à la sclérose.

Traiter la rupture de plaque c'est, dans toute la mesure du possible, prévenir cette

rupture et, si elle se produit malgré tout, limiter le risque de formation du caillot et ses conséquences.

Avant toute chose la maîtrise parfaite des « facteurs de risque vasculaire modifiables » est indispensable (supprimer TOTALEMENT le tabac, normaliser STRICTEMENT la Tension Artérielle, équilibrer LE MIEUX POSSIBLE un diabète, ajuster le taux de cholestérol selon le risque vasculaire, normaliser l'index de masse corporelle, lutter contre la sédentarité et limiter le stress, traiter une dépression...).

Le traitement de la plaque d'athérome :

Traitement de l'athérome :

L'athérome c'est : les LDL, l'oxydation de ces LDL par les radicaux libres de l'oxygène, l'altération de l'endothélium et le dysfonctionnement du système épurateur des HDL. Pour le traiter on doit essayer d'agir sur ces différents éléments.

Agir sur les LDL :

Principe du traitement : le LDL est le point de départ de la plaque d'athérome. Moins il y a de LDL dans le sang circulant moins il y a de LDL à pénétrer dans la paroi à travers l'endothélium. La paroi ne consommant qu'une petite partie de ce LDL, moins le sang lui en apportera moins il en restera et donc moins il y aura de risque qu'il en reste encore après l'action épuratrice des HDL.

Abaisser le taux de LDL circulant par un traitement (l'essentiel étant qu'il y ait suffisamment de LDL pour un fonctionnement normal des cellules, et cette quantité nécessaire est très faible comme le montre le taux très bas – moins de 0,50 – observé chez certaines peuplades africaines qui se portent fort bien et qui n'ont jamais d'athérosclérose) est donc susceptible de réduire le risque de formation de l'athérome, de bloquer le développement des noyaux lipidiques en cours de formation et, peut être, de diminuer le volume du cœur lipidique des plaques déjà constituées sous réserve que la sclérose ne soit pas trop évoluée et que la plaque ne soit pas calcifiée.

De très nombreuses études (essais thérapeutiques contrôlés et méta-analyses) ont été consacrées à cette composante du traitement. Différents types de molécules ont été testées, plus ou moins efficaces et plus ou moins bien tolérées. La notion de « taux cible thérapeutique » a évolué au fil du temps en fonction des résultats de ces études.

Ce qui est désormais certain c'est qu'il y a une corrélation très nette entre la diminution du taux du LDL circulant obtenu sous

traitement (quelle que soit la molécule utilisée) et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs et que cette réduction est d'autant plus importante que la durée pendant laquelle cette diminution aura été obtenue sera plus longue.

Ainsi si l'on abaisse le taux de LDL de 0,4 g/l, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs sera réduit de 12% si cette diminution se maintient pendant 1 an, de 17% pendant 2 ans, de 20% pendant 3 ans, de 22% pendant 4 ans, de 33% pendant 12 ans et de 54% pendant...52 ans.

De plus, on sait maintenant que les molécules les plus efficaces sont celles qui agissent puissamment sur la composante

apolipoprotéique B des particules de LDL (rappelons que les LDL les plus athérogènes sont celles qui sont les plus riches en Apo B100 : cf. K.78).

Comment abaisser le taux de LDL ?

Les fibrates :

Ce sont les premiers médicaments utilisés pour

abaisser le taux de cholestérol (années 70).

Ces molécules (Fénofibrate – LIPANTHYL*, Bézafibrate – BEFIZAL*, Gemfibrozil – LIPUR*...) agissent en activant des récepteurs intranucléaires (P-PAR alpha) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines.

Leur effet sur le taux de LDL circulant est peu important et variable selon la molécule. Ils ont en fait surtout un impact sur le taux de triglycérides qu'ils abaissent de 30 à 50 % et un peu sur le HDL dont le taux s'élève de 10 à 15 % ce qui est « a priori » bénéfique

Leur bénéfice clinique, très modeste (aucun effet sur la mortalité) est plus franc, semble-t-il, avec le Gemfibrozil qu'avec le Fénofibrate (légère réduction des événements coronariens) ce qui semble surtout lié à une modification du rapport entre les différentes familles de LDL, le nombre de LDL petites et denses, très athérogènes diminuant par rapport aux grosses et moins denses.

Médicaments diminuant la quantité de cholestérol absorbé par l'intestin (cholestérol biliaire et cholestérol alimentaire) :

La CHOLESTYRAMINE (QUESTRAN*) qui transforme les sels biliaires riches en cholestérol en composés insolubles qui ne peuvent être absorbés par l'intestin.

L'EZETIMIBE (EZETROL*) qui bloque l'absorption du cholestérol présent dans l'intestin (mieux toléré et plus efficace que le précédent).

Ces traitements ont une efficacité modeste (baisse du LDL d'environ 17 % avec l'Ezetimibe) et n'ont pas d'impact très significatif sur la plaque d'athérome, tout au moins en monothérapie sans doute parce qu'une réduction de l'apport digestif en cholestérol se traduit par une augmentation de la synthèse du cholestérol par le foie. Ils sont donc surtout intéressants en association avec les médicaments qui inhibent la synthèse hépatique du cholestérol (statines) dont ils accentuent l'efficacité.

Les statines :

Ces molécule agissent en inhibant une enzyme, l'HMG coenzyme A réductase. La réduction de la production de cholestérol par le foie s'accompagne d'une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques des LDL.

Ce double effet explique l'importance de la baisse du LDL sanguin observée avec ces produits (baisse variable selon la

Le traitement de la maladie athéromateuse

molécule et proportionnelle à la dose) : 20% avec la Pravastatine 10 mg, 27% avec la Simvastatine 10 mg, 32 % avec la Simvastatine 20 mg, 37% avec l'Atorvastatine 10 mg, 38% avec la Rosuvastatine 5 mg, 48% avec la Rosuvastatine 20 mg, 55% avec l'Atorvastatine 80 mg

Quelle efficacité sur le plan clinique ? en prévention primaire (avant que la maladie athéromateuse se complique) : baisse de la mortalité globale de 14%, baisse des événements cardiovasculaires de 25 %, diminution des AVC de 23% ; **en prévention secondaire** : baisse de 30 % de la mortalité globale, baisse de 30 % des événements coronariens, baisse de 35 % de la mortalité cardiovasculaire, baisse de 25% des AVC.

Ce résultat est essentiellement la conséquence de la baisse des LDL (les autres effets éventuels, dit « pléiotropes » n'ont, finalement, contrairement à ce qu'on pensait il y a quelques années – cf. Kalon N°26 – qu'un impact négligeable).

Comme tous les médicaments efficaces les statines peuvent avoir des effets indésirables :

Selon l'AFSSAPS les effets indésirables considérés comme sévères sont peu fréquents (moins de 1%) et sont représentés essentiellement par les rhabdomyolyses et les myalgies ainsi que par l'augmentation des enzymes musculaires (CPK) et des enzymes hépatiques (transaminases). Ajoutons des douleurs articulaires ou tendineuses.

Dans la littérature médicale on retrouve d'autres effets indésirables beaucoup plus rares, apparaissant surtout après plusieurs années de traitement et dont il est parfois difficile d'affirmer qu'ils sont en lien direct avec la molécule. A noter cependant : des troubles de la mémoire qui régressent en réduisant la dose, des insomnies, une augmentation de la glycémie, une tendance dépressive, quelques cas de pancréatites...

Les anti-PCSK 9 :

L'idée de développer des molécules agissant sur cette enzyme qui détruit les récepteurs de LDL (cf. K 78) est venue de la constatation que les patients porteurs d'une mutation du gène codant pour cette enzyme (mutation qui inactiverait la production), et dont le taux de LDL est spontanément très bas, ne font pratiquement jamais d'accidents cardiovasculaires.

Ces molécules sont des « anticorps monoclonaux » ; Deux produits sont actuellement disponibles, l'Alirocumab (PRALUENT*) et l'Evolocumab (REPATHA*)

Quelle efficacité ? Quels bénéfices ? l'étude « FOURIER » réalisée avec l'Evolocumab (cf. K 55) montre qu'en association avec une statine donnée à dose maximale, une réduction supplémentaire de 15 à 20% des événements cardiovasculaires majeurs est observée.

Problème : le coût très élevé et le mode d'administration (injectable) qui en limitent l'usage (réservé aux cas très sévères).

Réduire le taux de LDL circulant est donc possible et efficace. L'impact de cette réduction sur la maladie athéroscléreuse, son évolution et ses conséquences est indiscutable. Les traitements disponibles réduisent la mortalité et la fréquence des accidents cardiovasculaires. Mais le résultat obtenu est, somme toute, relativement modeste et cela s'explique aisément : le LDL n'est qu'une partie du problème !

Agir sur l'oxydation des LDL :

En utilisant les anti-oxydants et notamment les vitamines C et surtout E

Les études sont **contradictoires** ! Certaines tendent à montrer une réduction du risque vasculaire (mais aussi du risque de cancer) notamment avec la vitamine E (Tocophérol) alors que d'autres ne mettent en évidence aucun effet. Le problème semble lié aux doses utilisées ; seules les doses très fortes seraient efficaces mais elles ont un impact négatif notamment sur le taux de vitamine A et, de plus, à un certain niveau elles sont susceptibles de devenir pro-oxydantes...

Agir sur l'endothélium :

Diminuer sa perméabilité au LDL, lui redonner une fonction la plus normale possible (contrôle de la vasomotricité, de la coagulation, de la production de molécules d'adhésion favorisant la pénétration des monocytes...), réduire les phénomènes de cisaillement...

Tout cela passe par le traitement des facteurs de risque mais aussi de la sclérose et notamment de l'inflammation (voir plus loin).

Agir sur les HDL :

Cette lipoprotéine étant le « nettoyeur de la paroi artérielle », augmenter son taux circulant devrait être bénéfique

Des inhibiteurs de la CETP (protéine de transfert des esters de cholestérol cf. K.78) ont été développés qui ont pour effet d'augmenter de manière très importante le taux de HDL (Augmentation de 72 % avec le Torcétrapi, de 30% avec le Dalcétrapi, de 130 % avec l'Evacétrapi, de 104 % avec l'Anacétrapi)

Quels résultats cliniques ? **malheureusement très décevants** : soit aucun effet soit, même, (avec le Torcétrapi) une augmentation de la mortalité totale et des événements cardiovasculaires ! seul l'Anacétrapi entraîne une petite réduction des événements cardiovasculaires mais qui semble due à une baisse du LDL...

Traitement de la sclérose :

L'apparition de la sclérose, son développement et la manière dont elle évolue font largement intervenir un processus inflammatoire au point qu'on a pu considérer l'athérosclérose comme une « maladie inflammatoire chronique des vaisseaux »

Parmi les inducteurs de cette inflammation on trouve, bien sûr, les monocytes / macrophages (mais aussi des lymphocytes T), les cristaux de cholestérol, très agressifs et parfois des facteurs infectieux (bactéries ou virus)

Parmi les médiateurs de l'inflammation on trouve des interleukines, l'interféron gamma, et d'autres cytokines qui attirent les monocytes (MCP-1) ou favorisent leur développement dans la plaque (M-CSF).

Diverses voies thérapeutiques ont été testées :

La voie infectieuse (traitements antibiotiques) :

de nombreux essais cliniques ont été réalisés (CLARIFY, ACADOMIC, ROXIS...) regroupant 20 000 patients au total. Ces essais ont été globalement des échecs.

Les anti-inflammatoires :

Le Succinobucol, le Darapladib, le Losmapimob, le Méthotrexate à faible dose, n'ont eu aucun effet significatif. Une étude est en cours avec l'Hydroxychloroquine (PLAQUENIL*). Les corticoïdes n'ont aucun effet significatif par contre la Colchicine semble prometteuse (réduction des événements CV en post-infarctus dans l'étude COLCOT).

Le Canakinumab, anticorps monoclonal qui bloque l'action de l'Interleukine 1, a fait l'objet d'une étude récemment publiée et qui semble encourageante, l'étude CANTOS (réduction, modeste mais indiscutable, du risque d'événements CV). Mais ce médicament, est inutilisable en l'état dans cette indication en raison de son coût « exorbitant » et d'effets adverses majeurs.

Ces constatations semblent démontrer qu'on peut agir sur le côté inflammatoire de la plaque d'athérome avec un bénéfice clinique. Les études se poursuivent.

Le traitement de la rupture de plaque :

Réduire le risque de rupture :

Stabiliser la plaque en modifiant son architecture c'est à dire en réduisant le volume du cœur lipidique essentiellement en diminuant le LDL circulant, limiter les contraintes mécaniques (normaliser la T.A. et ralentir la fréquence cardiaque), supprimer le risque de spasme quand il est présent (anti-calciques, dérivés nitrés).

Réduire le risque de thrombose (au cas où la rupture se produirait quand même) :

Empêcher l'agrégation plaquettaire (Aspirine, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) et donc la formation du « thrombus blanc »

Et si celui-ci se produit malgré tout, **limiter le risque de transformation en « thrombus rouge »** en associant aux antiagrégants un anticoagulant oral direct à faible dose (Rivaroxaban – XARELTO*). L'association Rivaroxaban + Aspirine a montré sa supériorité par rapport à l'Aspirine seule dans l'étude COMPASS publiée en 2017. Des travaux pour confirmer la validité de cette pratique sont en cours.

Docteur J-F. HOUËL (cardiologue)