KALON

Le journal de l'Adecad

Le cholestérol : innocent ou coupable ?

Début 2013 un livre intitulé « **La Vérité sur le cholestérol** » a jeté le trouble dans l'esprit de beaucoup de patients. Son très médiatique auteur y affirme en effet que le cholestérol n'est en rien responsable des maladies artérielles (athérosclérose) et qu'en abaisser le taux sanguin par les médicaments, en particulier les statines, n'a strictement aucun intérêt…Cette affirmation est très discutable et mérite, donc, qu'on en discute !

C'est le but de ce numéro de KALON, dans lequel nous nous proposons de présenter les arguments qui ont convaincu la communauté médicale de la responsabilité du cholestérol dans la maladie athéroscléreuse mais aussi ceux qui conduisent à en atténuer la culpabilité.

Pour bien comprendre ce qui y est exposé il est nécessaire de lire auparavant les numéros 15, 17 et 18 consacrés à l'athérosclérose.

Le cholestérol est, rappelons-le, un lipide qui se présente sous deux formes : une forme « libre », indispensable à la vie car c'est un constituant essentiel de la membrane des cellules et un élément nécessaire à la synthèse de nombreuses molécules, en particulier les hormones stéroïdes, et une forme dite « estérifiée » (la majeure partie), liée aux acides gras qui sont une des sources d'énergie des cellules (voir KALON N° 21).

Le cholestérol n'est pas soluble dans le sang. Pour y circuler il doit se lier à des transporteurs spécifiques, les lipoprotéines qui sont des structures complexes comportant un noyau central contenant du cholestérol estérifié lié aux acides gras et des triglycérides, une enveloppe périphérique composée de cholestérol libre et de phospholipides (autre composant de la membrane des cellules) et une apoprotéine (partie proprement protéique de la structure)

Ces lipoprotéines sont classées selon leur densité, laquelle conditionne leur fonction. Nous nous intéresserons essentiellement aux L.P. de basse densité, les LDL, qui transportent le cholestérol du foie vers les artères où il est utilisé (mais où il peut se déposer…) et aux L.P de haute densité, les HDL, qui assurent l'épuration tissulaire du cholestérol en excès et le renvoient au foie.

L'athéroscléros e est une maladie de l'artère. Rappelons qu'elle se concentre à certains endroits des artères, constituant ce qu'on appelle des « plaques d'athérome » composées d'un noyau graisseux (le cœur lipidique de la plaque, ou « athérome ») entouré d'un tissu dense et résistant (la « sclérose »). L'inflammation joue un rôle capital dans la formation de ces plaques.

Arguments en faveur de l'implication du cholestérol dans la maladie athéroscléreuse : ils sont nombreux !

La composition de l'athérome : le noyau lipidique de la plaque est composé de :

- cholestérol libre sous forme de cristaux
- du cholestérol estérifié et, donc, des acides gras (essentiellement saturés)
- des triglycérides
- des phospholipides
- en fait tout le contenu des particules de LDL !

Les études observationnelles : de nombreuses études plaident pour l'existence d'un lien entre le niveau du cholestérol sanguin et la présence de lésions d'athérosclérose

La première de ces études, « l'étude de Framingham », a débuté en 1948. Elle a consisté à surveiller très régulièrement l'état de santé de 5209 habitants de cette petite ville des USA d'âge compris entre 29 et 62 ans pour essayer d'identifier sur une longue période (l'étude se poursuit encore aujourd'hui) les facteurs contribuant aux maladies cardio-vasculaires chez un groupe de personnes n'ayant au départ aucun symptôme ni atteinte cardiaque ou cérébrale, facteurs que l'on a, par la suite, appelés « facteurs de risque vasculaire » (voir KALON N°1). La première publication issue de cette étude (1957) montrait un lien relativement peu étroit mais indiscutable entre le niveau de cholestérol et la maladie coronaire, essentiellement chez les personnes de moins de 50 ans.

Ceci a été confirmé par la suite (étude des 7 pays, déjà évoquée dans le KALON N° 24, montrant une différence considérable de mortalité entre les pays « du nord » où le cholestérol moyen des habitants est supérieur à 2,30 g/l et les « pays du sud » où le taux moyen est inférieur ou égal à 2 g/l) ; étude MRFIT qui a montré que toute augmentation de 1 mg du cholestérol total entre 2,5 et 3 g/l augmentait le risque coronarien de 2,26 % ; étude Interheart et étude Procam qui ont mis en évidence le rôle essentiel des taux élevés de LDL alors qu'inversement un taux élevé de HDL a un effet protecteur…)

Les observations de cas particuliers :

L'hypercholestérolémie familiale est une pathologie d'origine génétique où le cholestérol des LDL n'est pas correctement éliminé par le foie . Dans la forme « homozygote » (tare génétique transmise par les 2 parents, très rare puisqu'elle ne touche qu'une soixantaine d'enfants en France) le taux de cholestérol total (mais composé essentiellement de LDL) est entre 6 et 12 g/l ! ces enfants font des infarctus très tôt, avant l'âge de 10 ans. Dans la forme « hétérozygote » (130 000 patients en France) la taux de cholestérol est entre 3 et 4 g dès la naissance. Ces patients développent une maladie coronaire avant l'âge de 30 ans.

Il existe par ailleurs un autre type de mutation génétique qui, à l'inverse de la précédente, entraîne un taux de LDL cholestérol très bas dès la naissance (vers 1 g/l). Les patients qui sont porteurs de cette mutation ne sont pratiquement jamais touchés par l'athérosclérose.

Certains peuples africains, pourtant grands mangeurs de viande, ont un cholestérol total très bas (moins de 1,40) et un LDL extrêmement bas (moins de 0,50) ; ils ne développent JAMAIS d'athérosclérose.

Les données épidémiologiques :

Les soldats américains autopsiés lors de la guerre de Corée étaient très fréquemment porteurs d'une athérosclérose alors que ceux qui sont tombés lors de la guerre d'Irak n'en était pratiquement pas atteints. Entre les deux le taux moyen du cholestérol total des jeunes américains est passé de 2,4 à 2 g/l (mais le tabagisme a aussi nettement baissé…)

La mortalité cardiovasculaire en France a baissé de moitié en 20 ans, en partie du fait de la meilleure prise en charge des infarctus à la phase aiguë mais aussi d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaire dont l'hypercholestérolémie.

Au total :

Composant essentiel de la plaque d'athérome, le cholestérol joue indiscutablement un rôle dans la genèse de celle-ci.

L'athérosclérose très précoce et très sévère survenant chez les patients porteurs d'une mutation génétique qui altère le système d'épuration du cholestérol LDL montre bien le lien qui existe entre ce cholestérol et la maladie artérielle.

Les études observationnelles ont bien confirmé ce lien dans la population générale, lien qui existe surtout chez les sujets de moins de 50 ans ce qui s'explique par le fait que les plaques d'athérome se développent au cours de 5 premières décennies de la vie.

Le risque de maladie vasculaire est doublé, voire triplé chez les patients dont le cholestérol est excessif par rapport aux sujets normaux.

Mais le risque est multiplié par 5 chez le grand fumeur et par au moins 3 chez l'hypertendu et le diabétique. Si ces facteurs, en agressant l'endothélium, sont générateurs d'inflammation, ils favorisent aussi la pénétration du LDL dans la paroi vasculaire.

Les études de progression des plaques d'athérome par la technique de l'échographie endocoronaire tendent à montrer que les médicaments qui abaissent de manière importante le LDL ralentissent la progression des plaques.

Un certain nombre de questions se posent toutefois :

Pourquoi les médicaments qui abaissent de manière importante le taux de LDL ont-ils un impact relativement modeste sur l'évolution et les complications de la maladie athéroscléreuse ?

Parce que certaines plaques très anciennes ne peuvent plus être modifiées par le traitement notamment lorsqu'elles sont calcifiées.

Parce que la progression des plaques n'est pas uniquement due à l'augmentation de leur charge en graisse (noyau lipidique) mais elle peut être liée à leur fissuration induisant un caillot plaquettaire qui, incorporé dans la plaque en un processus de cicatrisation, aboutit à une augmentation de leur volume.

Parce que les médicaments ne ciblent pas les LDL les plus dangereuses (les plus petites et les plus denses) mais ont une action globale.

Parce qu'ils n'agissent pas sur un type particulier de lipoprotéines, la LPa qui est fortement athérogène.

Parce que tous les malades ne réagissent pas de la même manière au traitement (diabétiques, hypertendus…)

Pourquoi l'abaissement du cholestérol obtenu avec des médicaments comme les fibrates ou l'Ezétimibe, est-il moins efficace en termes de prévention des complications cardiovasculaires que le même abaissement obtenu avec les statines ?

Vraisemblablement parce que ces dernières agissent aussi sur la composante inflammatoire de la plaque

En conclusion :

Le cholestérol a un rôle de « déclencheur » dans le processus athéromateux. Plus encore que le cholestérol lui même ce sont les particules de LDL, chargées de cholestérol et d'acides gras qui sont nocives. Mais si l'excès de LDL est nécessaire à l'initiation du processus, il est loin d'être suffisant. D'autres facteurs sont indispensables, notamment les radicaux libres de l'oxygène, les globules blancs de type monocyte… afin qu'une inflammation s'installe sans laquelle le processus ne peut aboutir. Les autres facteurs de risque vasculaire (tabac, HTA, diabète…) jouent aussi un rôle fondamental.

Le cholestérol n'est dons pas « innocent ». Il a, pour le moins, une part importante de responsabilité dans la maladie athéroscléreuse mais il ne peut agir seul.

Docteur J.F. HOUËL (cardiologue)