

# KALON

Le journal de l'



**L'histoire commence en 1948 aux USA.** La grande fréquence des infarctus du myocarde inquiète les médecins. Pour tenter d'en comprendre la (les) cause(s) les chercheurs de la *Harvard Medical School* lancent une grande étude observationnelle dans la petite ville de **Framingham**, près de Boston, jugée représentative de la population américaine. 5209 patients d'âge compris entre 29 et 62 ans, indemnes de pathologie cardiovasculaire sont sélectionnés et surveillés tous les deux ans. Au cours de cette surveillance certains d'entre eux vont développer une maladie coronarienne et cette maladie semble grandement favorisée par ce qu'on a appelé (1962) des « facteurs de risque » (âge, sexe, hérédité, tabac, hypertension, diabète ET HYPERCHOLESTÉROLÉMIE / cf. KALON N°32). Dès la première publication (1957) l'accent était mis

sur le lien entre le taux de cholestérol sanguin et le risque de faire un infarctus mais il apparaissait qu'il s'agissait d'un lien plutôt ténu, quoiqu'indiscutable, et concernant essentiellement les patients de moins de 50 ans.

Cette particularité est bien comprise aujourd'hui.

On sait, en effet, qu'il faut cinq décennies pour qu'une plaque d'athérome parvienne à maturité (processus plus rapide en cas de facteurs de risque nombreux, sévères et précoces) et qu'elle commence à se consti-

LDL est donc bien plus étroit que celui qu'on observe avec le taux de cholestérol total d'autant que pour un même taux de cholestérol total le taux de LDL - cholestérol » varie en fonction du taux de HDL et du taux de triglycérides ( $LDL = CT - (HDL + TG/5)$  selon la formule de FRIEDEVOLD).

**L'étude « des 7 pays »** (12000 patients suivis pendant 15 ans dans 7 pays – USA, Finlande, Hollande, Japon, Yougoslavie, Italie et Grèce - divisés en 16 régions / Cf. K.25), initiée en 1950 par un chercheur américain, Ancel KEYS, après qu'il eut été frappé par la faible fréquence des infarctus à Naples par rapport à Minneapolis, a confirmé les données de l'étude de Framingham et mis le doigt sur l'impact de l'alimentation, et

## Le retour du gras ?

en particulier sa richesse en acides gras saturés, (importante dans les pays du « Nord » et faible dans ceux du « Sud »

/ Cf. K. 21), sur le risque vasculaire. La notion de « régime méditerranéen » (Cf. K. 24) transparait déjà.

A notre époque où le « cholestérolépticisme » est à la mode, cette étude est très critiquée.

Il est en effet reproché à Ancel Keys d'avoir faussé son étude en ne choisissant que des pays collant parfaitement à son hypothèse de départ et en ne prenant pas en compte, volontairement, certains pays (ou régions) susceptibles de mettre à mal cette hypothèse. Le

*Soyons iconoclastes : il n'y a pas de « mauvais » cholestérol ! il n'y a pas de « mauvaises » graisses ! il n'y a pas de « mauvais » sucre ! tous ces éléments sont indispensables à la vie. Mais il arrive que le cholestérol et les acides gras non utilisés par les cellules de la paroi des artères pour leurs synthèses membranaires et leurs besoins énergétiques, y restent pour diverses raisons, qu'il y ait un déséquilibre entre les différentes familles d'acides gras ou qu'une consommation excessive de glucides conduise à la résistance à l'insuline puis au diabète de type 2. Pendant de nombreuses années une réduction drastique des apports en graisses, en particulier animales, a été préconisée pour limiter le risque vasculaire avec, à la clé, une augmentation de la consommation de sucres responsable d'une « épidémie » d'obésité et de diabète, eux mêmes source d'athérosclérose ! il semble donc qu'il faille « revoir notre copie ». Va-t-on assister au « retour du gras » ?*

tuer dès la petite enfance. Le rôle des graisses est prédominant pendant cette période, la progression de la plaque étant avant tout liée à celle de son noyau lipidique (cf. K. N°15). Par la suite le processus inflammatoire prédomine et l'augmentation du volume des plaques peut résulter de fissures de la chape fibreuse « réparées » (cf. K. 18).

On sait aussi que l'athérome n'est pas constitué seulement de cholestérol libre. Il contient en fait tous les éléments qui composent la partie lipidique de la lipoprotéine de transport de basse densité LDL. Le lien entre le risque vasculaire et le taux du cholestérol des

« paradoxe français », notamment, l'invaliderait (les Français, à consommation équivalente de graisses animales, feraient moins d'infarctus que les autres ce qui a été attribué à leur habitude de boire régulièrement du vin...). Outre le fait que cette notion de « french paradox » (expression inventée par les anglo-saxons) n'était pas connue lorsque le chercheur américain a débuté son étude (elle a été déduite de l'étude MONICA qui a été initiée en 1985), sa réalité est actuellement mise en doute (biais méthodologique, données imprécises...).

En fait on ne peut considérer la France comme un tout homogène et il existe une nette différence de mortalité coronaire entre les régions du Nord et celles du sud, cela étant lié aux habitudes alimentaires (beaucoup moins de graisses saturées dans le sud où les légumes, le vin plutôt que la bière, l'huile d'olive et le gras d'oie sont privilégiés). La graisse d'oie est, certes, une graisse animale mais sa composition est très proche de celle de l'huile d'olive : elle contient seulement 27 % d'acides gras saturés (contre 50 % pour la graisse de bœuf) mais 57 % d'acides gras mono insaturés (40% pour le bœuf) et 11 % de poly insaturés (moins de 3% pour le bœuf).

**Le lien** entre le taux de cholestérol, ou plus précisément entre le taux de « LDL – cholestérol », et le risque vasculaire semble donc indiscutable (ce qui est confirmé par les cas particuliers de l'hypercholestérolémie familiale et de la mutation du gène PCSK 9 / Cf. K.25).

Quel est donc l'impact des traitements qui abaissent le taux de LDL-C sur ce risque ? il est finalement **relativement modeste**. Citons deux études, une ancienne (2003), **HPS**, avec une statine, une très récente (premiers résultats publiés en 2017 et 2018), **FOURIER**, avec un médicament d'une nouvelle classe, les anti-PCSK 9.

**HPS** (*Heart Protection Study*) a étudié 20 000 patients âgés de 40 à 80 ans souffrant d'une maladie cardiovasculaire. 10 000 ont reçu une statine et 10 000 un placebo. Ils ont été suivis pendant 5 ans. 937 patients sont décédés d'un accident cardiovasculaire dans le groupe non traité (N.T.) contre 781 dans le groupe traité (T.), 707 patients du groupe N.T. ont fait un infarctus non fatal contre 587 dans le groupe T. et 585 patients du groupe N.T. ont fait un A.V.C. contre 444 dans le groupe T. Le traitement est donc incontestablement efficace, mais si on considère les patients décédés, et qu'on exprime le résultat d'une autre manière, on voit qu'il faut traiter 100 patients pendant 5 ans pour sauver 2 vies...

**FOURIER** (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*) a utilisé un anticorps monoclonal, l'EVOLOCUMAB, qui inhibe une enzyme, le PCSK9, qui détruit les récepteurs hépatiques de LDL. Il a été associé à une statine donnée aux doses recommandées, les 27 564 patients inclus dans l'étude étant tous porteurs d'une athérosclérose évoluée (mais stable). La moitié des patients a reçu le nouveau médicament (une injection sous cutanée tous les 15 jours) et l'autre non. Les patients inclus dans l'étude devaient avoir un LDL-C à plus de 0,7 (en moyenne leur taux était de 0,9).

Les patients traités ont vu leur taux de LDL-C **chuter de près de 60% !** s'abaissant en moyenne autour de 0,30 (et même moins de 0,10 pour certains...).

Après deux ans d'étude les infarctus, les hospitalisations pour menace d'infarctus et les revascularisations (pontages, angioplasties) ont été réduits de 15 % sous traitement et la somme des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et AVC de 20%. Par contre il n'a pas été observé de baisse de la mortalité globale (mais la durée de l'étude est trop courte pour juger ce point).

Cette étude montre donc qu'**abaisser de manière drastique le taux de LDL-C permet de réduire de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs** chez les patients athéroscléreux et ceci sans effets secondaires significatifs (pour la période d'observation).

## Et le régime dans tout cela ?

Chez les patients à haut risque vasculaire (Cf. K.33) il est, bien sûr, nécessaire en complément du traitement médicamenteux. Son efficacité doit, toutefois, être nuancée. En effet, le cholestérol n'est que pour un quart apporté par l'alimentation (les ¾ restant sont synthétisés par le foie) et **une réduction drastique de l'apport de cholestérol alimentaire au foie** (par le régime ou par un médicament bloquant l'absorption intestinale du cholestérol) induit une augmentation compensatrice de sa synthèse hépatique.

De plus une réduction trop marquée de l'apport alimentaire en graisses doit être compensée par un **apport énergétique à base glucidique**. Cet excès de glucides conduit à la synthèse d'acides gras qui transforment le glycérol en triglycérides qui sont stockés, en particulier au niveau abdominal. Si ces graisses stockées ne sont pas « brûlées » grâce une activité physique conséquente une obésité abdominale (androïde) s'installe, qui conduit à ce qu'on appelle le « **syndrome métabolique** » (Cf. K.3) responsable d'une résistance à l'insuline puis d'un diabète de type 2. Or ce type de diabète est un des principaux facteurs de risque vasculaire...

Il faut donc revoir la prise en charge diététique du **risque vasculaire**, tout au moins en prévention primaire (chez les patients à risque mais n'ayant pas encore développé une maladie athéroscléreuse significative). L'apport en graisses ne doit pas être réduit excessivement (contrairement à celui des sucres) mais il devra être équilibré, en particulier en ce qui concerne les acides gras. Ceux-ci doivent entrer pour 30% dans l'apport calorique quotidien et ils doivent être représentés pour un quart par les acides gras saturés, un quart pour les polyinsaturés (cinq sixième d'oméga 6 et un sixième d'oméga 3 / rappelés qu'en France le rapport est de 14/1 !) et pour moitié par les monoinsaturés (oméga 9). Mais il ne faut pas pour autant ajouter des oméga 3 sous forme de compléments alimentaires, une alimentation adaptée (plus de poisson, huile de colza...) est suffisante et bien plus satisfaisante.

**Ainsi assistons nous, d'une certaine façon, au « retour du gras » !**

**La prise en charge** hygiéno diététique et médicamenteuse des facteurs de risque modifiables (Tabagisme, HTA, diabète, LDL cholestérol, sédentarité, stress...) a permis de réduire de manière très franche le risque vasculaire et par voie de conséquence la mortalité en résultant (elle a baissé de moitié en 20 ans en France). Mais **ce résultat est imparfait** comme le montre l'athérosclérose survenant chez des patients sans facteurs de risque significatifs, ou l'évolution rapide de la maladie chez certains patients aux facteurs de risque très bien maîtrisés. Cela tient à **d'autres facteurs de risque** mal connus ou contre lesquels nous n'avons, pour le moment, aucun traitement : augmentation du taux de Lpa, hyperhomocystéinémie, mutations intéressant les cellules souches de la moelle osseuse, production par le biotope intestinal de substances athérogènes, facteurs infectieux, médiateurs de l'inflammation, radicaux libres de l'oxygène...

Il reste donc beaucoup à faire !

Docteur J-F. HOUEL (cardiologue)