



HDL bas – haut risque, HDL haut – faible risque?

Walter F. Riesen^{a,1}, Markus Hug^b

^a Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, ^b Praxis für Allgemeinmedizin, Delémont

Quintessence

- La relation inverse entre accidents cardiovasculaires et concentration plasmatique de HDL est connue depuis fort longtemps et elle a été confirmée par de nombreuses études épidémiologiques.
- Le HDL a plusieurs fonctions athéroprotectrices importantes, allant du transfert du cholestérol des macrophages vers le foie à son effet antithrombotique, en passant par son activité antioxydante et anti-inflammatoire.
- L'importance du HDL et le bénéfice potentiel de son augmentation sont connus depuis fort longtemps.
- Il est possible d'influencer le taux des HDL par des modifications du mode de vie (davantage d'activité physique, régime modifié en graisses et consommation modérée d'alcool) et par des interventions pharmacologiques, le changement du mode de vie étant la toute première mesure.
- Les traitements médicamenteux se limitent pour l'heure à l'administration d'acide nicotinique (effet le plus marqué) et/ou de fibrates. Ces deux substances ont entraîné une diminution significative des accidents cardiovasculaires dans plusieurs études cliniques. D'autres substances visant à faire augmenter le HDL font l'objet d'études scientifiques intensives.

Summary

Low HDL – high risk, high HDL – low risk?

- *The inverse relationship between cardiovascular events and the plasma HDL concentration has long been known and has been confirmed in a multitude of epidemiological studies.*
- *HDL performs several important atheroprotective functions, ranging from reverse transport of cholesterol from macrophages to the liver, to antioxidant and antiinflammatory activities and to antithrombotic effects.*
- *The importance of HDL and the potential benefit of increasing it are sufficiently well known.*
- *The possible ways of influencing HDL include lifestyle changes (increased physical activity, fat-modified diet, moderate alcohol intake) and drug therapy. Lifestyle changes are of prime importance.*
- *Current drug therapies are limited to nicotinic acid (strongest effect) and fibrates. Both drugs have been shown in clinical studies to produce a significant decrease in cardiovascular events. Further active substances to increase HDL are currently under intensive scientific investigation.*

¹ Walter F. Riesen est membre des Advisory Boards des entreprises AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, MSD-Chibret, Pfizer et Sanofi-Aventis.

Introduction

L'implication directe du cholestérol plasmatique dans l'apparition et la progression des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques est l'un des principes les mieux documentés de la médecine moderne. Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation évidente entre un cholestérol LDL élevé et le risque de maladies cardiovasculaires. L'intérêt d'une baisse du cholestérol LDL a en outre été démontré de manière frappante par un très grand nombre d'études réalisées à très large échelle. Malgré ces résultats impressionnants, la seule baisse du cholestérol LDL avec des doses standards n'entraîne qu'une diminution modérée du risque, d'environ 30% seulement. Il subsiste donc un risque résiduel considérable, plus grand même que la baisse de risque obtenue.

Une partie importante de ce risque résiduel est attribuable à des concentrations basses de cholestérol HDL. Cette fraction lipoprotéinique est donc actuellement au centre de l'intérêt scientifique.

Relation entre la concentration de cholestérol HDL et le risque de cardiopathie ischémique

De très nombreuses études épidémiologiques ont documenté une relation inverse entre concentrations plasmatiques de cholestérol HDL et risque de cardiopathie ischémique (CI) [1–4]. L'étude de

Abréviations

C HDL	Cholestérol High Density Lipoprotein
C LDL	Cholestérol Low Density Lipoprotein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
CI	Cardiopathie ischémique
ABCA1	ATP Binding Cassette Transporter A1
Récepteur CB-1	Cannabinoid Receptor 1
SR-B1	Scavenger Receptor Class B Type 1
CETP	Cholestérol ester Transport Protein
PLTP	Phospholipid Transfer Protein
LCAT	Lecithin Cholesterol Acyltransferase
PAF	Platelet Activating Factor
S1P	Sphingosine-1 Phosphate
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
PPAR α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α

Framingham a montré une corrélation inverse très marquée entre cholestérol HDL et CI dans les deux sexes, et cela pour toutes les valeurs de cholestérol total, même inférieures à 5,2 mmol/l [2]. L'effet protecteur de concentrations élevées de cholestérol HDL est maintenu jusqu'à un âge de plus de 80 ans. Une ascension du cholestérol HDL de 0,026 mmol diminue le risque de CI de 3% chez les femmes et de 2% chez les hommes [3]. Selon les résultats de l'étude PROCAM, environ trois fois plus d'hommes ayant un cholestérol HDL <0,9 mmol/l (prévalence 17%) feront un infarctus du myocarde que ceux ayant un taux plus élevé, et ceci en l'espace de huit ans [3]. Dans l'étude PROCAM, le cholestérol HDL se place au troisième rang des huit facteurs de risque les plus importants. Comme pour les autres facteurs de risque coronariens, la présence de facteurs additionnels potentialise le risque de CI associé à un cholestérol HDL bas. L'association cholestérol HDL bas et hypertriglycéridémie qui se voit relativement souvent (prévalence 8%), est particulièrement intéressante. En effet, l'incidence des accidents coronariens dans ce sous-groupe est de presque 16% à huit ans [4].

En 1993 déjà, le National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II (ATP II) a reconnu le cholestérol HDL comme facteur de risque de CI indépendant et recommandé son dosage en même temps que celui du cholestérol total lors du screening initial [5]. Un cholestérol HDL <1,0 mmol/l est actuellement considéré comme à haut risque de CI, alors que s'il est >1,6 mmol/l il est jugé comme protecteur.

Composition et métabolisme des lipoprotéines high density (HDL)

Les lipoprotéines high density (HDL) sont les plus petites des différentes particules lipoprotéiniques. Leur volume moyen est d'environ 130 nm³, contre 390 000 nm³ environ pour les VLDL. Donc ce sont environ 3000 particules de HDL qui trouveraient place dans une molécule de VLDL. Les particules de HDL sont par conséquent les plus nombreuses parmi celles des lipoprotéines en circulation. Les HDL comportent plusieurs sous-fractions ayant différentes caractéristiques métaboliques et sont subdivisées par ultracentrifugation en deux grandes classes de densité, HDL2 et HDL3. Il existe au moins sept autres sous-fractions [6], différenciées par d'autres techniques. Le HDL2 est plus volumineux, plus riche en lipides et est présent dans le plasma normolipémique en plus grandes concentrations que le HDL3. Les différences de concentration de HDL sont surtout le fait de variations du HDL2.

Les HDL ont la plus grande proportion de protéines de toutes les lipoprotéines. Il s'agit pour l'essentiel de l'apolipoprotéine A-I. Il y a de plus toute une série d'autres apolipoprotéines, l'apoA-II

et l'apo A-IV, ainsi que C-I, C-II, C-III, D et E. La chromatographie par immunoaffinité permet de distinguer les particules de HDL qui ne contiennent que l'apoA-I (LpA-I) de celles qui contiennent également l'A-II (LpA-I/A-II). La LpA-I semble induire plus efficacement l'efflux de cholestérol que la LpA-I/A-II, probablement en raison de sa plus petite taille. La fraction lipidique des HDL est constituée essentiellement de phospholipides et de cholestérol.

La concentration, la composition, la structure et le volume des particules de HDL dans le plasma sont déterminés par de très nombreuses protéines influençant la biogenèse, l'interconversion du HDL2 et du HDL3, de même que le catabolisme des HDL. Deux récepteurs, le transporteur de lipides ABCA1 (ATP-Binding Cassette Transporter A1) et le récepteur du HDL SR-B1 (Scavenger Receptor Class B Type 1) dans les hépatocytes et les macrophages contribuent dans une large mesure à la biogenèse et au catabolisme des HDL, et ils servent de transmetteurs pour certaines de leurs fonctions cellulaires.

Mécanismes athéroprotecteurs des HDL

La relation inverse entre cholestérol HDL et risque de maladies athérosclérotiques s'explique par différentes caractéristiques particulières des HDL (fig. 1) :

- Les HDL peuvent capter le cholestérol des cellules non hépatiques et le transporter vers le foie. Ce mécanisme est appelé «reverse transport» du cholestérol.
- Les HDL peuvent inactiver des produits de peroxydation lipidique biologiquement actifs et cytotoxiques à partir des LDL, c.-à-d. les capter, puis soit les inactiver enzymatiquement soit les transporter vers le foie.
- Les HDL ont des propriétés anti-inflammatoires.
- Les HDL ont des activités anticoagulantes voire profibrinolytiques.

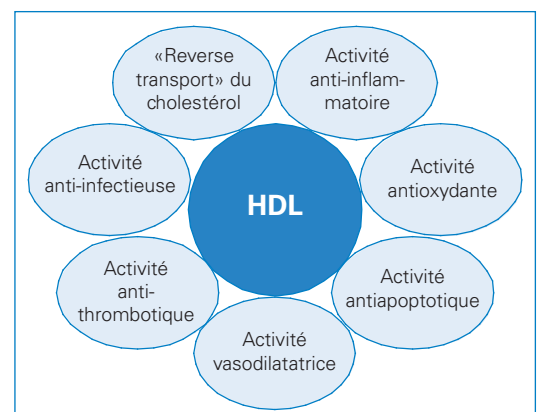


Figure 1

Les multiples effets biologiques du HDL [7].

Ces caractéristiques sont attribuables à toute une série de protéines fonctionnelles associées aux HDL. En font partie les apolipoprotéines déjà citées, la CETP (Cholesteryl Transfer Protein), la PLTP (Phospholipid Transfer Protein) et la LCAT (Lecithin Cholesterol Acyltransferase), qui jouent toutes un rôle dans le «reverse transport» du cholestérol.

- Paraoxonase: enzyme hydrolysant les organophosphates et les arylesters.
- D'autres enzymes antioxydants du HDL sont l'acylhydrolase (= phospholipase A2 soluble) du Platelet Activating Factor (PAF) et la glutathion-peroxydase.
- Protéine de liaison des lipopolysaccharides: lie les lipopolysaccharides; régulation des neutrophiles durant la phase aiguë de l'inflammation.
- Clustérine: inhibe la cytolyse sous l'effet du complément.
- Tissue Factor Pathway Inhibitor: inhibe le complexe facteur VIIa-facteur tissulaire ainsi que le facteur Xa; protège de la coagulation intravasculaire après exposition à des endotoxines.
- Amyloïde A sérique: protéine de phase aiguë.

De plus, certains lipides des HDL, présents en faibles quantités, par exemple le sphingosine-1-phosphate (SIP), ont des effets cytoprotecteurs par activation des récepteurs G-couplés du SIP [8]. La fonction probablement la plus importante des HDL est le «reverse transport» du cholestérol vers le foie, le seul organe permettant d'éliminer le cholestérol de l'organisme. C'est pour cela que le cholestérol synthétisé ou stocké dans le tissu périphérique doit être (re)transporté de la périphérie vers le foie.

Le «reverse transport» du cholestérol est initialisé par la sécrétion de l'apolipoprotéine A-I alipidique par le foie ou les cellules du grêle. L'apoA-I capte

des phospholipides et du cholestérol par interaction avec le transporteur ABCA1, ce qui produit des particules de pré- β -HDL. Mais l'apoA-I alipidique est aussi produite dans la circulation, par exemple lors de la lipolyse du VLDL et des chylomicrons, ou lors du catabolisme du HDL (voir plus loin), et elle induit ensuite l'efflux de lipides hors des cellules périphériques (par ex. macrophages) par interaction avec l'ABCA1. Dans le pré- β -HDL, le cholestérol libéré, non estérifié, est ensuite estérifié par le site enzymatique plasmatique lécithine-cholestérol-acyltransférase (LCAT). Cette réaction provoque la maturation des particules discoïdes de pré- β -HDL qui deviennent α -HDL sphériques. Les particules α -HDL₃, tout d'abord petites, peuvent elles aussi provoquer un efflux de cholestérol hors des cellules périphériques, par interaction avec le transporteur d'ABC ABCG1. La captation du cholestérol et son estérification par la suite sous l'effet de la LCAT, de même que l'association à des remnants superficiels riches en phospholipides provenant de la destruction de chylomicrons et du VLDL, résulte finalement en grosses particules de HDL₂. Le cholestérol est ensuite transporté vers le foie, directement ou indirectement.

La voie directe est celle d'une captation sélective du cholestérol par les hépatocytes grâce au scavenger récepteur SR-B1. La voie indirecte est celle de l'échange d'esters de cholestérol contre des triglycérides dans les particules contenant l'apoB, donc VLDL, chylomicrons et LDL, sous l'effet de la Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP). Les esters de cholestérol sont captés dans le foie comme parties des LDL par le récepteur des LDL, et éliminés sous forme de cholestérol ou d'acides biliaires. Les triglycérides captés dans les particules de HDL sont hydrolysés par la lipase hépatique. L'exportation des esters de cholestérol sous l'action de la CETP et l'hydrolyse des triglycérides et phospholipides sous l'action de la lipase hépatique libèrent du HDL alipidique, de l'apoA-1 et du pré- β -HDL, qui peuvent alors entrer dans le processus de «reverse transport» du cholestérol.

Le «reverse transport» du cholestérol est non seulement essentiel pour le métabolisme des HDL, mais il permet en outre aux HDL de déployer leur important effet athéroprotecteur partout où cela est possible. La CETP joue là un rôle important, en influençant l'importance de ce «reverse transport» (fig. 2). Les HDL ont un autre effet athéroprotecteur en protégeant les LDL de l'oxydation. Les LDL oxydés sont absorbés par le récepteur scavenger SR-A ou le CD36 par les macrophages, ce qui n'est pas le cas des LDL normales. Cela entraîne une accumulation d'esters cholestéroliques dans les macrophages qui deviennent cellules spumeuses. Ces dernières produisent toute une série de cytokines inflammatoires, stimulent le MCP-1 et les molécules d'adhésion des cellules endothéliales, tout cela ayant un effet proathéro-

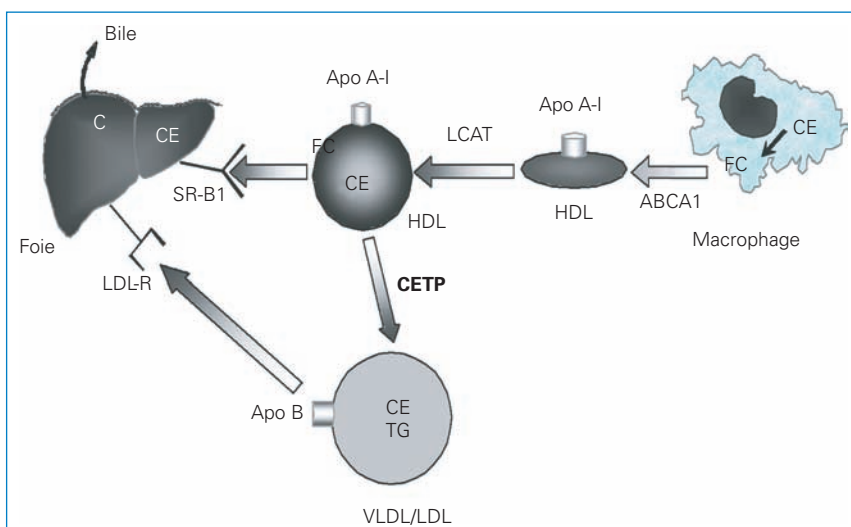


Figure 2
«Reverse transport» du cholestérol.

gène. Les HDL contiennent des enzymes antioxydants (paraoxonase) et peuvent ainsi réduire le nombre des molécules d'adhésion cellulaire qui favorisent l'adhésion des cellules mononuclées à la paroi vasculaire, et donc le développement de lésions athérosclérotiques.

Le HDL est-il toujours athéroprotecteur?

Il y a de plus en plus d'éléments montrant que, dans certaines circonstances, le HDL n'est pas protecteur, mais qu'il favorise paradoxalement l'inflammation vasculaire et l'oxydation du LDL. De toutes nouvelles études ont montré que certaines modifications chimiques et structurelles entraînent la formation du HDL pro-inflammatoire [9]. Le HDL pro-inflammatoire est présent dans l'inflammation systémique chronique, le diabète et l'athérosclérose. La myéloperoxydase semble jouer un rôle important dans ces modifications structurelles ou chimiques [10]. A la phase aiguë, l'amyloïde A sérique augmente et peut se substituer à l'apoA-I du HDL et par là même in-

terferer avec sa fonction [11]. Les expériences faites avec l'inhibition de la CETP et les observations réalisées chez des patients déficients en CETP (voir plus loin) indiquent qu'un cholestérol HDL (très) élevé ne doit pas obligatoirement être considéré comme un facteur cardioprotecteur.

Causes d'un HDL abaissé

Les taux bas de cholestérol HDL sont au moins aussi fréquents que les taux élevés du cholestérol LDL. Deux troubles sont responsables de la plupart des concentrations abaissées de HDL chez l'être humain: le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. La cause en est un catabolisme accru du HDL, probablement en raison de l'hypertriglycéridémie. La dégradation accrue des HDL en présence de triglycérides augmentés est due à un transfert plus important d'esters cholestéroliques à partir du HDL vers des lipoprotéines riches en triglycérides, en échange de ces triglycérides. Ceci donne un HDL pauvre en cholestérol et riche en triglycérides. Le HDL riche en triglycérides est un substrat préférentiel pour la lipase hépatique. De l'hydrolyse enzymatique résulte une particule de HDL plus petite ainsi qu'une dissociation de l'apoA-I pauvre en lipides de la surface des particules de HDL.

D'autres causes importantes sont la sédentarité, une alimentation extrêmement pauvre en graisses et certains médicaments. Des anomalies génétiques sont moins souvent à l'origine de basses concentrations de HDL. Les principales causes de concentrations basses de cholestérol HDL sont données dans le tableau 1.

Tableau 1. Etiologies des concentrations basses de HDL.

Primaires (génétiques)	Secondaires
Apo A-I	- Tabagisme
- Déficience complète en apoA-I	- Obésité (viscérale)
- Mutation apoA (par ex. apo A-I _{Milano})	- Régime extrêmement pauvre en graisses
- LCAT	- Hypertriglycéridémie
- Maladie des yeux de poisson	- Médicaments (bêtabloquants, androgènes)
- ABCA1	- Inactivité physique
- Maladie de Tangier	
- Hypoalphalipoprotéïnémie familiale (la plupart des familles)	
- Hyperlipidémie combinée familiale (avec C HDL abaissé)	

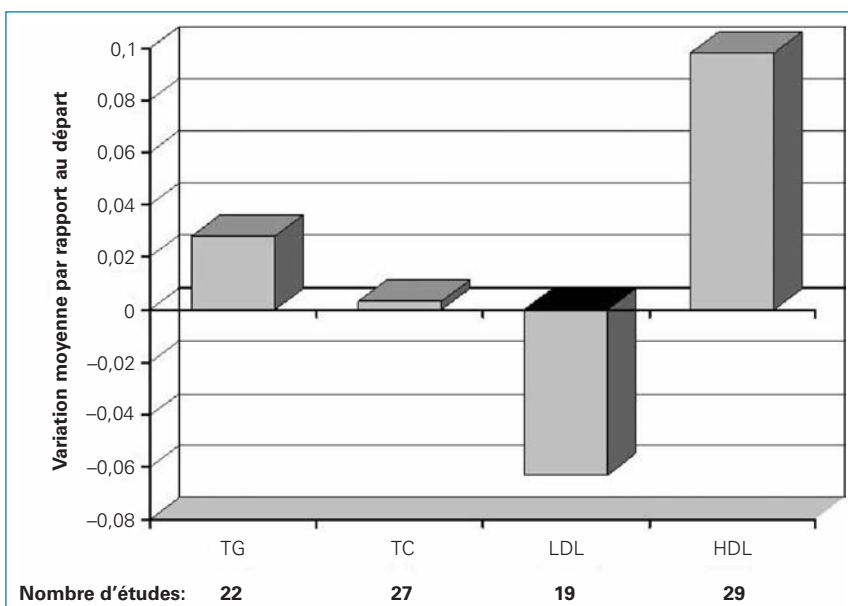


Figure 3

Influence de l'arrêt de la fumée sur les lipides sériques [12], adapté d'après [12].

Traitement des situations avec HDL bas

Avant de mettre en route un traitement, il faut exclure toutes les causes secondaires de concentrations basses de HDL, soit surtout: une hypothyroïdie, les hépatopathies cholestatiques, un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale chronique et différents médicaments (bêtabloquants, androgènes).

Le traitement des situations avec des concentrations basses de cholestérol HDL consiste en tout premier lieu à modifier le mode de vie: sevrage tabagique, davantage d'activité physique, perte pondérale et mesures diététiques.

Le fait de cesser de fumer fait augmenter le cholestérol HDL d'environ 10%. Nul ne connaît le mécanisme à l'origine de cette ascension ni l'importance des variations du HDL sous l'effet de la fumée en ce qui concerne le risque cardiovasculaire. L'influence de la fumée sur le cholestérol LDL et les triglycérides n'est par contre pas significative (fig. 3).

En plus de l'arrêt de tabac, l'activité physique a une influence majeure sur la concentration de

cholestérol HDL. L'intensité et la durée de l'effort sont déterminantes (fig. 4 [6]).

Un autre facteur dépendant du mode de vie est la consommation d'alcool. Un à deux drinks quotidiens au maximum (environ 20 g d'alcool) augmentent le HDL d'environ 20% [14]. Un changement du mode de vie doit donc être encouragé pour chaque HDL bas. Si cela ne suffit pas, il est possible de tenter certaines interventions médicamenteuses. Les médicaments actuellement à disposition et leurs effets, de même que quelques médicaments en phase d'évaluation seulement, sont présentés au tableau 2 [6].

L'acide nicotinique (Niaspan®) et les fibrates (Lipanthyl®, Cedur®, Gevilon®) sont des médicaments introduits en Suisse qui permettent de faire augmenter le HDL jusqu'à 30%. Un aperçu de l'effet de ces «médicaments conventionnels» est présenté au tableau 3 [6].

La perfusion de HDL reconstitué fait actuellement l'objet d'une première étude clinique [16] qui n'a pas démontré un effet sur le volume d'athérome. L'apoA-I_{Milano} (ETC 216) est produite à l'échelle commerciale. Son effet a été examiné par l'imagerie diagnostique [17]. Mais cette substance n'est encore qu'en phase d'évaluation clinique.

Une option très prometteuse est l'augmentation de la concentration de HDL par inhibition de la CETP [18]. Cela permet d'atteindre des augmentations de plus de 100% [19]. L'étude ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its iMPact IN ATtherosclerotic Events) avec l'inhibiteur de la CETP torcétrapipe, qui a comparé son association à l'atorvastatine à l'atorvastatine seule chez 15 000 patients, a dû être interrompue en raison du nombre élevé de décès (82 cas contre 51) dans le groupe ayant reçu torcétrapipe et atorvastatine. Les études par

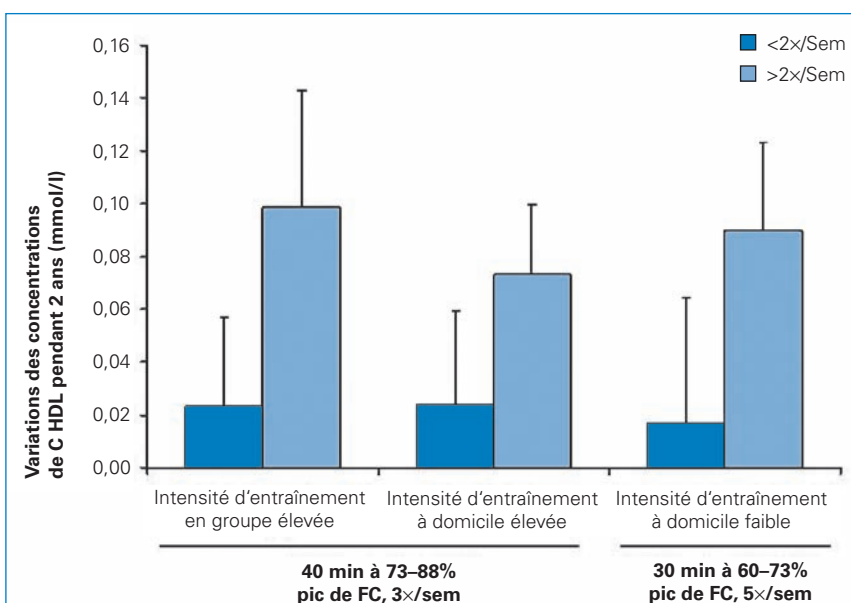


Figure 4 Concentration de cholestérol HDL et activité physique, adapté d'après [13].

Tableau 2. Médicaments faisant augmenter le HDL.

Acide nicotinique
Fibrates
Perfusion de HDL délipidé et reconstitué
Perfusion d'apoA-I _{Milano}
Inhibition de la CETP
Inhibition du récepteur CB-1

Tableau 3. Effet de différents médicaments sur le cholestérol HDL [15].

Médicament	C HDL
Statines	↑ 5–15%
Acide nicotinique	↑ 15–30%
Fibrates	↑ 10–20%
Résines échangeuses d'ions	↑ 3–5%
Rimonabant	↑ env. 10%

échographie intravasculaire n'ont montré aucune modification de l'épaisseur intima-média malgré une augmentation de 100% du cholestérol HDL [20, 21]. Les explications à ce résultat inattendu ne sont pas encore connues. Un autre inhibiteur de la CETP (JTT-705) en est encore en phase d'essai (préclinique).

Valeurs cibles du cholestérol HDL

Il n'y a pas de véritable valeur cible au traitement HDL, faute de données adéquates. Pour les patients souffrant d'un syndrome métabolique (à haut risque), les différentes guidelines donnent les valeurs suivantes:

Cholestérol HDL bas:

- femmes <1,3 mmol/l
- hommes <1,0 mmol/l

L'ATP III ne donne aucune valeur cible, mais propose les quatre étapes suivantes si le C HDL est <1,0 mmol/l [22]:

- atteindre la valeur cible du LDL;
- intensifier le changement de mode de vie;
- si les triglycérides sont entre 2,3 et 5,7 mmol/l, atteindre la valeur cible de C non HDL (en abaissant encore soit le C LDL soit les triglycérides);
- si les triglycérides sont inférieurs à 2,3 mmol/l (baisse du HDL uniquement) en cas de cardiopathie ischémique ou de risque équivalent, envisager un traitement par acide nicotinique ou fibrates.

Evidence du bénéfice d'une augmentation du HDL

Le HDL n'a aucun effet antiathérogène direct, ce qu'ont pu montrer plusieurs études en expérimentation animale. L'une a perfusé du HDL à des

lapins et constaté une régression des lésions athérosclérotiques [23], et une autre a démontré une inhibition de l'athérogenèse initiale par sur-expression de l'apoA-I chez des souris transgéniques [24]. Chez l'être humain, malgré les très nombreuses preuves épidémiologiques de l'effet protecteur du HDL, il n'y a que peu d'études interventionnelles confirmant directement le bénéfice d'une augmentation du HDL. Les données correspondantes pour le traitement par fibrates sont résumées au tableau 4 [↩](#).

Les fibrates agissent sur le facteur de transcription nucléaire α (PPAR α). Les activateurs du PPAR α agissent de différentes manières sur la concentration de HDL. Ils augmentent la synthèse des apolipoprotéines A-I et A-II (principales apoprotéines du HDL), de la lipoprotéine-lipase et du transporteur ABCA1. Tout cela fait augmenter le HDL. L'activation du PPAR α par les fibrates augmente également la synthèse du récepteur du HDL SR-B1, ce qui augmente la captation hépatique des esters du cholestérol HDL et en abaisse plutôt la concentration. L'effet des fibrates sur la concentration de HDL est donc la résultante des effets de plusieurs facteurs. L'ABCA1 et le SR-B1 sont tous deux impliqués dans le «reverse transport» du cholestérol et augmentent celui-ci.

L'acide nicotinique est plus efficace pour augmenter le HDL. Son profil d'action est en outre globalement meilleur, avec une ascension du cholestérol HDL pouvant aller jusqu'à 30%, une baisse des triglycérides à 50% et du cholestérol LDL à 25%, mais aussi de la Lp(a) à 20%. Mais le profil défavorable de ses effets indésirables en a

toujours compliqué l'emploi. Une nouvelle forme galénique retard (Niaspan[®]) a des effets indésirables moins marqués, bien que les épisodes de flush soient toujours fréquents [26]. Le mécanisme d'action exact de l'acide nicotinique est inconnu. Des études cliniques avec l'acide nicotinique sont effectuées depuis de nombreuses années. Les premières furent le «Coronary Drug Project» (CDP) [27] et la «Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study» [28], qui ont associé 3 g d'acide nicotinique à 2 g de clofibrate. Toutes deux ont été des études de prévention secondaire contrôlées contre placebo. L'étude CDP a constaté une réduction significative des accidents CI sous 3 g d'acide nicotinique après 6,5 ans de traitement. Si aucune baisse de la mortalité n'a été constatée à l'époque, celle-ci est devenue statistiquement significative après 15 ans de suivi [27]. Plusieurs études ont également été effectuées avec l'acide nicotinique en association avec d'autres médicaments (tab. 5 [↩](#)).

L'acide nicotinique est extrêmement efficace pour augmenter le HDL; de plus, il modifie avantageusement les lipides plasmatiques, et il abaisse considérablement le risque cardiovasculaire, surtout en association à une statine.

En conclusion, il faut retenir que l'ascension du cholestérol HDL est tout aussi importante que la baisse du LDL; un changement du mode de vie est nettement plus efficace pour augmenter le HDL que pour baisser le LDL et le traitement médicamenteux des concentrations basses de HDL n'atteint pas encore les mêmes résultats que celui des concentrations élevées de LDL.

Tableau 4. Comparaison de plusieurs études cliniques sur les fibrates [25].

	WHO	CDP	HHS	VA-HIT	BIP	LEADER	FIELD (DM)
N	15 745	1103 contre 2789	4081	2560	3090	1568	9775
Population	1°	2°	1°	2°	2°	2°	1° et 2°
Paramètre	Accidents CI	Accidents CI	Accidents CI	Accidents CI	Accidents CI	Accidents CI	Accidents CI
Traitement (mg)	Clofibrate (1600)	Clofibrate (1800)	Gemfibrozil (1200)	Gemfibrozil (1200)	Bézafibrate (400)	Bézafibrate (400)	Fénofibrate (200)
Chol. ($\Delta\%$)	6,45 (-9)	6,45 (-7)	6,95 (-11)	4,51 (-4)	5,47 (-5)	5,60 (-8)	5,03 (-7)
C LDL ($\Delta\%$)	-	- (-10)	4,88 (0)	2,95 (-7)	3,85 (-8)	3,37 (-6)	3,07
C HDL ($\Delta\%$)	- (+9)	- (+6)	1,21 (+18)	0,85 (+8)	0,89 (+1)	1,11	1,10
TG ($\Delta\%$)	2,31 (-21)	2,00 (-22)	1,98 (-43)	1,7 (-31)	1,68 (-21)	2,11 (-23)	1,95 (-22)
($\Delta\%$) accidents CI	-20 0,05	-9 0,12	-34 0,02	-22 0,006	-9 0,26	-19 0,15	-11 0,16
($\Delta\%$) accidents cardiovasc.	-19 0,05	+4 0,01	-32 0,02	-24 <0,001	-7 0,14	-4 0,72	-11 0,04
$\Delta(\%)$ mortalité	+30	-4	+7	-11	+0,5	+3	+11
p	0,01	0,48	ns	0,23	0,62	0,81	0,81

Tableau 5. Etudes d'associations à l'acide nicotinique.

Etude (réf.)	Traitement	Durée (ans)	Résultats principaux (coronarographie)
CLAS [29]	Acide nicotinique + colestipol contre placebo	2–4	Non-progression: 52% méd. contre 15% placebo Régression: 18% méd. contre 6% placebo
FATS [30]	Acide nicotinique + colestipol ou lovastatine + colestipol contre «usual care»	2,5	Régression: 39% acide nicotinique/colestipol 32% lovastatine/colestipol contre 11% «usual care»
UCSF-SCOR [31]	Acide nicotinique + colestipol lovastatine + colestipol contre «usual care»	2	Régression: 33% méd. contre 13% «usual care»
HATS [32]	Acide nicotinique + simvastatine ± vitamines antioxydantes contre placebo	3	Régression contre progression: –0,4% acide + simvastatine contre +3,9% placebo
ARBITER [33]	Niaspan + statine	1	Non-progression contre progression de la CIMT

Références

- Argraves K M and Argraves WS. HDL serves as an S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *J Lipid Res.* 2007 Aug 13 (Epub ahead of print).
- Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724–31.
- King AC, Haskell WK, Young DR, Oka Rk, Stefanick ML. Long term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995;91:2596–2604
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev. Med.* 2003;37:283–90
- Navab M, Anantharamiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med.* 2005;37:1–6.
- Riesen WF und R. Darioli. Dyslipidämie. In: *Atheroskleroseprävention*, Battegay E, Nosedà G, Riesen WF Ed. Verlag Hans Huber Bern, 2007, pp. 444–456.
- Riesen WF. Das neue Medikament: CETP-Inhibitoren (Torcetrapib und JTT-705). *Kardiovaskuläre Medizin.* 2007;10:285–295.
- Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:404–16.
- Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:166–71.
- Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1990;66:7A–10A.

Vous trouverez la bibliographie complète dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie
und Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
walter.riesen@ikch.ch

Tiefes HDL – hohes Risiko, hohes HDL – tiefes Risiko?

Walter F. Riesen und Markus Hug

Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen und Praxis für Allgemeinmedizin, Delémont

Literatur

- 1 Gordon D, Rifkind BM. Current concepts: high density lipoproteins – the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321:1311–5.
- 2 Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA.* 1986;256:2835–8.
- 3 Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1990;66:7A–10A.
- 4 Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are major risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996;77:1179–84.
- 5 Summary of the second National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993;269:3015–23.
- 6 Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:404–16.
- 7 Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724–31.
- 8 Argraves KM, Argraves WS. HDL serves as an S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *J Lipid Res.* 2007 Aug 13 (Epub ahead of print).
- 9 Navab M, Anantharamiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med.* 2005;37:1–6.
- 10 Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:322–8.
- 11 Rohrer L, Hersberger M, von Eckardstein A. High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:269–78.
- 12 Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37:283–90.
- 13 King AC, Haskell WK, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation.* 1995;91:2596–604.
- 14 Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high density lipoprotein and its subfractions and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1829–34.
- 15 Riesen WF, Darioli R. Dyslipidämie. In: *Atheroskleroseprävention*, Battagay E, Nosedà G, Riesen WF Ed. Verlag Hans Huber Bern, 2007.
- 16 Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, L'Espérance J, Heinenen TM. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controller trial. *JAMA.* 2007;297:1675–82.
- 17 Chiesa G, Sirtori CR. Recombinant apolipoprotein A-I (Milano): a novel agent for the induction of regression of atherosclerotic plaques. *Ann Med.* 2003;35(4):267–73.
- 18 Riesen WF. Das neue Medikament: CETP-Inhibitoren (Torcetrapib und JTT-705). *Kardiovaskuläre Medizin im Druck.*
- 19 Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1505–15.
- 20 Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1304–16.
- 21 Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JH, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1620–30.
- 22 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
- 23 Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990;85(4):1234–41.
- 24 Rubin EM, Krauss RM, Sprangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature.* 1991;353(6341):265–7.
- 25 Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:166–71.
- 26 Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, et al. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):74U–81U.
- 27 Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6):1245–55.
- 28 Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405–18.
- 29 Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation.* 1993;88(1):20–8.
- 30 Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med.* 1990;323(19):1289–98.
- 31 Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillipps NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA.* 1990;264(23):3007–12.
- 32 Brown BG, Zhao XO, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345(22):1583–92.
- 33 Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended release niacin on carotid intima media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2243–50.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie & Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
Schweiz
walter.riesen@ikch.ch