

## **Maladies cardio-vasculaires (MCV) et facteurs de risque cardio-vasculaire**

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité et de handicap dans les pays développés. Sous la terminologie de MCV, la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose et responsable de mort prématurée. Il peut d'agir de :

- maladies coronariennes (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite).
- accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués).
- pathologies vasculaires périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose).
- insuffisance cardiaque.

## **Facteurs de risque cardio-vasculaire**

### **Définition de facteur de risque cardio-vasculaire**

Un facteur de risque cardio-vasculaire se définit comme un facteur pour lequel l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue d'une MCV alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue ce risque. L'importance du facteur de risque considéré est définie par la force de l'association avec la maladie (exprimée par le risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non exposés), et/ou l'association graduelle (parallèle au niveau du facteur de risque). Cette définition implique une notion de causalité entre le facteur et la maladie.

Ceci signifie que le facteur de risque précède la maladie (notion d'antériorité) et que la correction du facteur doit permettre de réduire l'incidence de la maladie (notion de réversibilité). Il doit bien sûr être reconnu dans plusieurs populations différentes et offrir une explication physiopathologique plausible de la maladie.

En toute rigueur, lorsqu'il n'existe aucune relation de causalité directe, il s'agit en fait d'un "marqueur de risque", témoin d'un processus (par exemple, l'élévation de la microalbuminurie, l'élévation de la protéine C réactive "CRP"). Alors que s'il existe un lien de causalité directe entre l'agent et la maladie, il s'agit d'un authentique facteur de risque.

Le risque cardio-vasculaire global se définit comme la probabilité de développer dans un temps donné un événement cardio-vasculaire en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément. Né il y a plus de 50 ans avec l'avènement de l'épidémiologie analytique des maladies cardio-vasculaires, ce concept apparaît aujourd'hui comme un outil potentiel de prévention intégrant la nature multifactorielle de ces maladies.

## **Estimation des facteurs de risque cardio-vasculaire**

Ce sont les analyses des assurances américaines qui ont introduit la notion de risque CV. Une étude sur la population de Framingham (une petite ville située dans la périphérie de Boston aux Etats Unis) a été réalisée pour évaluer la nature des facteurs de risque.

La première étude (1948) a permis de développer un score prédictif du MCV à 10 ans de personnes âgées entre 30 et 74 ans.

Ce score est calculé en fonction des observations sur la pression artérielle, le taux de cholestérol total sanguin et le cholestérol HDL, ceci en tenant compte de l'âge, du tabagisme et des antécédents de diabète. Le calcul de ce score est détaillé dans les matériels et méthodes. Si le modèle de Framingham peut être considéré comme le mieux « validé » il n'est pas le seul modèle disponible.

Le modèle PROCAM validé sur une population masculine allemande met en exergue certains paramètres lipidiques ignorés par le modèle de Framingham mais il n'a pas été évalué dans d'autres populations. Les indicateurs du risque sont l'âge, le sexe, le cholestérol HDL et LDL, les triglycérides, la pression artérielle systolique, le tabagisme, le diabète et les antécédents d'infarctus du myocarde chez des parents au premier degré âgés de moins de 50 ans.

## **Le syndrome métabolique**

Dès 1956, J. Vague suppose l'existence d'un lien entre hyperglycémie, hypertension artérielle, goutte (maladie chronique liée au métabolisme de l'acide urique), obésité androïde (répartition de la masse grasse au niveau de l'abdomen) et athérosclérose.

La relation entre le syndrome métabolique et l'hyperinsulinémie a été clairement mise en évidence par Modan. Mais c'est Reaven, en 1988, qui place l'insulinorésistance au coeur de ce syndrome et qui lui donne le nom de syndrome X. Depuis cette description, la totalité des études a montré que le risque relatif de MCV est associé au syndrome métabolique, bien que l'estimation du risque relatif puisse varier fortement d'une étude à l'autre.

Les caractéristiques métaboliques que l'on retrouve dans ce syndrome peuvent être le résultat d'une insulinorésistance hépatique, musculaire ou adipeuse. D'un point de vue moléculaire, l'insulinorésistance est le résultat de différentes anomalies affectant les cascades de phosphorylation induites par l'activation du récepteur à l'insuline. Ces anomalies peuvent toucher le récepteur à l'insuline lui-même, mais aussi les voies de signalisation en aval du récepteur, comme une inactivation des substrats du récepteur de l'insuline (IRS) par exemple).

L'inactivation du récepteur à l'insuline peut être secondaire à des modifications posttraductionnelles comprenant une phosphorylation de résidus sériques, mais aussi à la fixation de protéines inhibitrices telles que ENPP1/PC-1 (*ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1 / plasma cell antigen 1*) ou des membres des familles de protéines SOCS et Grb.

La sécrétion d'insuline à l'état basal permet l'obtention d'un taux constant d'insuline qui reflète la sensibilité à l'insuline. En effet, il a été montré que l'insulinémie à jeun est un bon marqueur d'insulinorésistance.

## **LIPIDES ET RISQUE C A R D I O - V A S C U L A I R E**

### **Marqueurs lipidiques du risque cardio-vasculaire**

Le profil lipidique varie selon l'âge et le genre : en général, les hommes âgés présentent un profil lipidique plus délétère que le reste de la population. Les concentrations plasmatiques en cholestérol total et en cholestérol LDL sont corrélées au risque cardio-vasculaire, tandis que celle du cholestérol HDL est inversement corrélée au risque cardio-vasculaire.

Un taux faible de cholestérol HDL est le désordre lipidique le plus rencontré chez les patients de moins de 60 ans atteints de MCV. Les concentrations plasmatiques en cholestérol LDL et en ApoB sont positivement corrélées entre elles, de même pour le cholestérol HDL et l'ApoA1.

Cependant, chez les individus ayant un métabolisme des lipoprotéines altéré, en particulier une augmentation des LDL petites et denses, les taux de cholestérol LDL et d'ApoB ne sont plus corrélés. En effet, puisqu'il existe une molécule ApoB par particule LDL, l'augmentation de LDL petites et denses augmente le taux d'ApoB, mais n'augmente pas le taux de cholestérol LDL. Ainsi, le rapport ApoB sur cholestérol LDL permet une estimation de la taille des particules LDL et représente un très bon marqueur du risque cardio-vasculaire.

Récemment, il a été décrit que le ratio ApoB sur ApoA1 est le meilleur marqueur lipidique prédictif du risque cardio-vasculaire, mais le ratio cholestérol total sur cholestérol HDL semble aussi être un bon marqueur.

Enfin, la relation entre la triglycéridémie plasmatique et le risque cardio-vasculaire est difficile à établir étant donné qu'une hypertriglycéridémie est associée à une diminution du taux de cholestérol HDL.

Néanmoins, un taux élevé de triglycérides sanguins, de même que les hypertriglycéridémies familiales sont associés au risque cardio-vasculaire indépendamment du cholestérol HDL.

Remarquons ici que, si une augmentation du cholestérol LDL plasmatique est associée au risque cardio-vasculaire, le taux de cholestérol LDL n'est pas un bon marqueur de ce risque.

En effet, en cas d'insulinorésistance, la conversion des VLDL en IDL et LDL est limitée. Ainsi, même si le taux plasmatique de VLDL augmente, ce n'est pas toujours le cas pour celui du cholestérol LDL.

De plus, les particules LDL sont davantage transformées en LDL petites et denses qui s'infiltrant dans la paroi artérielle et disparaissent ainsi de la circulation. C'est pourquoi des taux normaux de cholestérol LDL peuvent être observés chez des individus présentant un syndrome métabolique. C'est la raison pour laquelle le taux de cholestérol LDL n'est pas retenu dans les définitions du syndrome métabolique.

Pour fixer les idées, l'association cholestérol HDL bas et triglycéridémie élevée, qui est communément rencontrée, est autant prédictive de risque qu'un taux de cholestérol LDL au-delà de 200 mg/100 ml, alors même que l'on réagit plus volontiers énergiquement à ce dernier marqueur. De même, si on ne dispose pas du dosage des LDL petites et denses, un profil avec un taux de cholestérol LDL peu augmenté mais des concentrations d'apoB plus élevées et hypertriglycéridémie prédit clairement la présence de ces LDL petites et denses. Il faut donc savoir lire ce qui est caché derrière le bilan de base.

### **LDL-cholestérol**

Il est établi depuis longtemps, grâce à de nombreuses études épidémiologiques, dont celle de Framingham et l'étude MRFIT, que le taux de LDL-cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire puissant. À côté des anomalies quantitatives du LDL-cholestérol, de nombreuses données se sont accumulées, au cours des dernières années, sur le rôle potentiellement athérogène de certaines modifications qualitatives des LDL, en particulier modifications de leur taille et oxydation.

### **Taille des LDL**

On décrit globalement deux types de particules LDL : des LDL de grande taille, légères, de densité inférieure à 1,038 (Pattern A) et des LDL de petite taille et denses (densité supérieure à 1,038) (Pattern B).

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la présence de LDL denses et le risque coronaire. Les LDL petites et denses sont particulièrement riches en triglycérides et il est clairement établi que l'hypertriglycéridémie s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de particules LDL petites et denses.

Dans l'étude SCRIP (Stanford Coronary Risk Intervention Project), 90 % des sujets ayant des LDL denses avaient des triglycérides plasmatiques supérieurs à 1,81 mmol/l.

Les LDL denses, enrichies en triglycérides, apparaissent plus athérogènes en raison de leur oxydabilité accrue et de leur captation préférentielle par les récepteurs scavenger des macrophages, donnant naissance aux cellules spumeuses dont l'accumulation forme la strie lipidique, lit du développement de la plaque d'athérosclérose.

### **Oxydation des LDL**

Par ailleurs, l'oxydation des LDL apparaît comme un mécanisme important dans la physiopathologie de l'athérosclérose humaine. L'oxydation des LDL leur confère un caractère particulièrement athérogène.

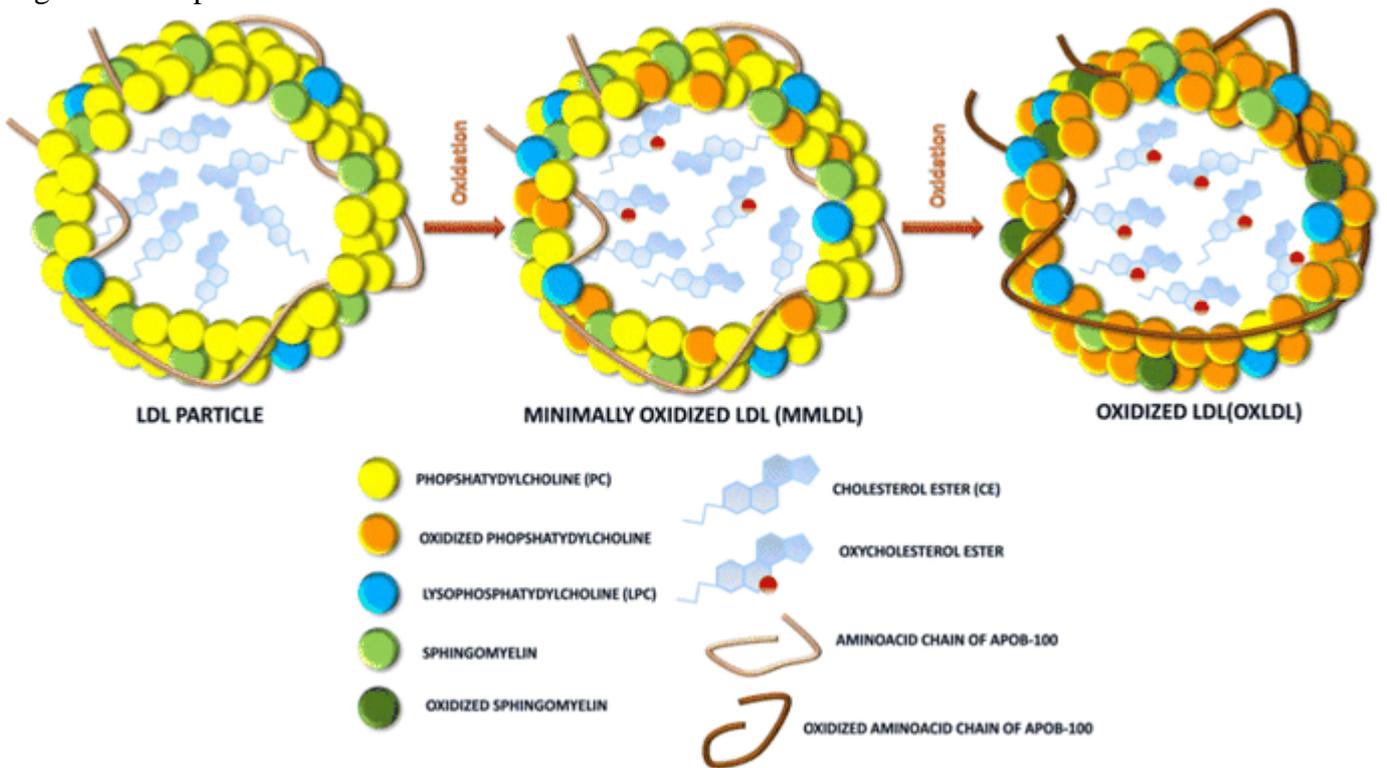
En effet, les LDL oxydées sont présentes en grand nombre au niveau des lésions d'athérosclérose. Une augmentation de l'oxydation des LDL est retrouvée dans plusieurs situations pathologiques à risque cardiovasculaire comme le diabète.

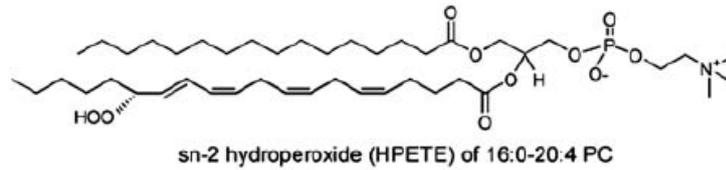
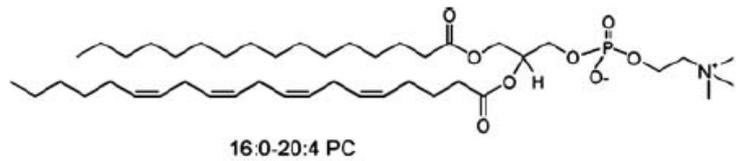
En outre, les effets des antioxydants, freinant le développement de l'athérosclérose chez l'animal et chez l'homme, suggèrent que l'oxydation joue un rôle pathogène central.

Les LDL oxydées semblent favoriser le développement de lésions athérosclérotiques à différents niveaux. Elles sont préférentiellement captées par les récepteurs scavenger des macrophages, donnant naissance aux cellules spumeuses. Les LDL oxydées stimulent la production, par les macrophages, de cytokines (interleukine 1, TNF- $\alpha$ ), dont l'accumulation locale alimente la réaction inflammatoire favorisant le développement de la plaque d'athérosclérose.

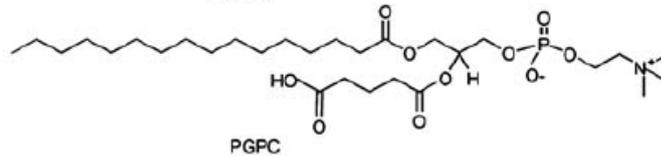
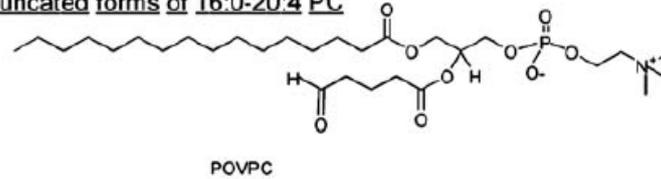
Les LDL oxydées présentent, par ailleurs, une action chimiotactique pour les monocytes circulants, favorisant ainsi l'accumulation de monocytes-macrophages dans la paroi artérielle. Les

LDL oxydées favorisent l'adhésion des leucocytes à la paroi endothéliale et la production locale des complexes immunes. En outre, il semble que les LDL oxydées soient directement cytotoxiques, en augmentant la perméabilité de la barrière endothéliale.

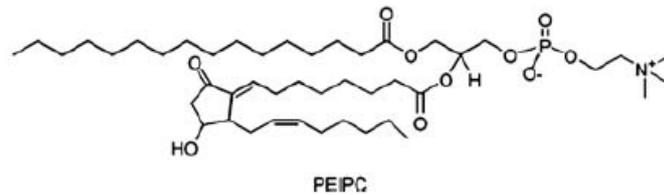




**Truncated forms of 16:0-20:4 PC**



**Epoxyisoprostane derivative of 16:0-20:4 PC**



**Le HDL-cholestérol**

La relation inverse entre le niveau de HDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire est largement démontrée par toutes les grandes études épidémiologiques prospectives. Il est à noter que cette relation inverse est particulièrement forte chez la femme comme l'a montré l'étude de Framingham.

Ainsi, il apparaît clairement que les sujets présentant une diminution du HDL-cholestérol ont un risque cardio-vasculaire accru. La prise en charge thérapeutique des patients hypoHDLémiques n'est pas simple.

**Les triglycérides**

Si l'hyperglycémie ressort, en analyse univariée, comme facteur de risque cardiovasculaire dans la majorité des études épidémiologiques, en revanche, en analyse multivariée, l'hypertriglycéridémie n'apparaît que rarement comme facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, au sein de la population générale.

Cependant, la métaanalyse réalisée par Hokanson et Austin, à partir de plusieurs grandes études épidémiologiques prospectives, montre que l'hypertriglycéridémie est indépendamment reliée au risque cardio-vasculaire après ajustement pour le HDL-cholestérol, aussi bien chez l'homme (Risque Relatif : 1,14 [1,05-1,28]), que chez la femme (Risque Relatif : 1,37 [1,13-1,66]).

Par ailleurs, de nombreuses études de régression de plaques ont mis en évidence une association entre l'hypertriglycéridémie et/ou les lipoprotéines riches en triglycérides, d'une part, et la progression des plaques d'athérosclérose, d'autre part.

En outre, l'hypertriglycéridémie apparaît, dans plusieurs travaux, comme un facteur de resténose des greffons de pontage coronaire.

Plusieurs données expérimentales laissent penser que l'hypertriglycéridémie pourrait avoir des conséquences athérogènes et thrombogènes.

En effet, l'hypertriglycéridémie s'accompagne d'une augmentation des VLDL-remnants qui sont préférentiellement captés par les récepteurs scavenger des macrophages, donnant naissance aux cellules spumeuses.

L'hypertriglycéridémie s'accompagne, par ailleurs, d'une augmentation des LDL denses enrichies en triglycérides, dont nous avons vu qu'elles étaient athérogènes.

En outre, l'hypertriglycéridémie, par l'intermédiaire d'une activation de la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) entraîne un enrichissement en triglycérides des HDL avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme et une diminution de leur taux plasmatique.

D'autre part, l'hypertriglycéridémie apparaît favoriser la thrombogénèse dans la mesure où elle s'associe à une augmentation du facteur VII, de l'activité coagulante du facteur X et du PA II (inhibiteur de l'activateur du plasminogène).

Par ailleurs, les VLDL augmentent l'expression de l'activité procoagulante des monocytes. Ainsi, plusieurs données laissent penser que l'hypertriglycéridémie pourrait être associée au risque cardio-vasculaire.

Les études épidémiologiques s'appuyant sur des dosages de triglycérides à jeun sont souvent prises à défaut pour retrouver une relation forte entre l'hypertriglycéridémie et le risque cardiovasculaire, d'une part en raison de la grande variabilité inter- et intra-individuelle des dosages de triglycéridémie affaiblissant leur impact statistique et d'autre part en raison de la grande fluctuation des triglycérides au cours du nyctémère, et plus particulièrement après la prise alimentaire.

Il apparaît probable que le dosage de triglycérides, après charge en lipides, soit un bien meilleur marqueur du risque cardiovasculaire. Une association entre la triglycéridémie, après charge en lipides, et le risque coronaire est retrouvée dans plusieurs études.

Ainsi, le dosage des triglycérides, après charge en lipides per os, apparaît être un moyen plus puissant pour établir une relation entre l'hypertriglycéridémie et le risque cardio-vasculaire.

Les charges en lipides pourraient être intéressantes pour dépister les patients présentant une hypertriglycéridémie post-prandiale, alors que leur niveau de triglycérides à jeun reste normal. Ces derniers ont, en effet, un risque cardio-vasculaire accru.