

## Progrès récents dans le traitement du faible taux de C-HDL : recherche de nouveaux traitements

DOMINIC NG, PH.D., M.D.

La notion que les lipoprotéines de haute densité (HDL) offrent une protection contre l'apparition de la coronaropathie remonte à l'observation faite dans les années 1950 qu'il existe une relation inverse entre le cholestérol-HDL plasmatique (C-HDL) et la prévalence de la coronaropathie. Des études épidémiologiques de grande envergure ultérieurement, menées aux États-Unis et en Europe, ont constamment démontré que les taux de C-HDL étaient un facteur prédictif important du risque de coronaropathie<sup>1,2</sup>. Sur la base d'une analyse globale de quatre études épidémiologiques américaines parmi les plus importantes (*Framingham Heart Study, Lipid Research Clinic Prevalence Mortality Follow-up Study, Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial et Multiple Risk Factor Intervention Trial*), on estime qu'une augmentation de 1 mg/dL (0,02 mM) du C-HDL est associée à une réduction de 2 à 3 % du risque de coronaropathie, un taux qui se compare à celui associé à la baisse du C-LDL.

Au cours de la dernière décennie, des progrès considérables ont été effectués en ce qui concerne la reconnaissance de la signification clinique du faible taux de C-HDL et de l'impact des hypolipémiants sur l'inversion de ce risque coronarien associé. Malgré ces progrès, nous ne parvenons toujours pas actuellement à modifier les taux plasmatiques de C-HDL dans la même mesure que nous parvenons à réduire les taux de C-LDL. Ce phénomène est dû en partie au fait que le métabolisme de C-HDL et son rôle dans l'athérogenèse sont considérablement plus complexes. Les écarts dans nos connaissances ont produit des paradoxes que nous n'avons pas résolus, nous empêchant d'interpréter avec précision de simples paramètres applicables aux lipoprotéines en milieu clinique et d'instaurer des traitements plus ciblés. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinerons certains des progrès actuels dans notre compréhension du métabolisme du C-HDL et décrirons certains des nouveaux agents pharmacologiques utilisés pour le traitement du faible taux de C-HDL et de la coronaropathie.

### La prévalence d'un faible taux de C-HDL, son impact sur la coronaropathie et les traitements pharmacologiques actuels

Dans la population générale, la prévalence d'un faible taux de C-HDL (< 0,9 mmol/L) est élevée. Un faible taux de C-HDL est fréquent chez les sujets atteints d'hyperlipidémie de toutes les classes. L'hyperlipidémie mixte familiale et l'hyperlipidémie familiale, deux formes familiales de dyslipidémie qui sont associées à une augmentation marquée du risque de coronaropathie, entraînent également un faible taux de C-HDL. De même, un faible taux de C-HDL peut exister isolément – faible taux isolé de C-HDL – avec un cholestérol total (CT) < 5,2 mmol/L et un taux de triglycérides (TG) < 2,8 mmol/L. Selon l'enquête démographique de la NHANES III, près de 11 % des hommes adultes de plus de 20 ans aux É.-U. ont un faible taux isolé de C-HDL. Dans l'étude *Israeli Ischemic Heart Disease Study* menée auprès de 8000 hommes adultes qui ne souffraient pas de cardiopathie au début de l'étude, un total de 31,1 % présentaient un faible taux de C-HDL et parmi eux, 17 % présentaient un faible taux isolé de C-HDL<sup>3</sup>. Dans une importante cohorte de 85 000 hommes présentant des antécédents d'IM sélectionnés pour l'étude VA-HIT (*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*), 58 % présentaient un taux de C-LDL inférieur à 2,5 et parmi eux, 41 % avaient un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L<sup>4</sup>.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

L. LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

G. BOOTH, MD  
P. CONNELLY, PHD  
C. DERZKO, MD  
J. GOGUEN, MD  
A. HANNA, MD  
D. JENKINS, MD, PHD  
R. JOSSE, MB  
T. MURRAY, MD  
D. NG, MD  
R. PATTEN, MD  
L. RAO, PHD  
W. SINGER, MD  
R. VOLPE, MD  
V. VUKSAN, PHD  
T. WOLEVER, MD, PHD  
M. WOO, M.D, PHD

Hôpital St. Michael's  
6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

Disponible sur Internet  
[www.endocrinologieconferencess.ca](http://www.endocrinologieconferencess.ca)

Le pronostic à long terme chez les patients présentant un faible taux de C-HDL diffère considérablement, selon qu'ils présentent ou non des antécédents de coronaropathie. Dans la cohorte de la *Israeli Ischemic Heart Disease Study*, la survie à 5 ans était bien supérieure à 95 % dans tous les sous-groupes de lipoprotéines, y compris chez les patients dont le taux de C-HDL était < 0,9 mmol/L et le CT était > 5,2 mmol/L. Lors du suivi effectué à 21 ans, la courbe de survie se sépare et les sujets dont le taux initial de C-HDL était inférieur à 0,9 mmol/L se portaient moins bien que ceux dont le taux de C-HDL était élevé. En comparaison, dans le groupe traité par le placebo dans l'étude VA-HIT, le taux de mortalité totale était de 17 % pendant une moyenne de 5 ans<sup>5</sup>.

Au cours des dernières années, un certain nombre d'études sur des interventions pharmacologiques ont été réalisées ciblant les patients à risque élevé ayant un faible taux isolé de C-HDL. Dans l'étude VA-HIT, les hommes qui avaient des antécédents de coronaropathie et un faible taux isolé de C-HDL ont été assignés au hasard au gemfibrozil à 1200 mg par jour ou à un placebo. Comparativement au placebo, le traitement par le gemfibrozil a donné lieu à une augmentation de 6 % du taux de C-HDL, à une réduction de 31 % des TG et n'a pas produit de variation significative du taux de C-LDL. Lors du suivi à 5 ans, on a enregistré une réduction des décès par coronaropathie et une réduction des IM non mortels dans le groupe traité. La mortalité totale a également été réduite de 10 % dans le groupe traité, mais cette réduction n'était pas statistiquement significative<sup>5</sup>. Il est intéressant de noter que le degré de réduction des manifestations cliniques par augmentation unitaire du taux de C-HDL est étonnant. Une analyse plus détaillée des données laisse entrevoir que l'avantage clinique peut ne pas être entièrement attribuable aux variations des taux lipidiques<sup>6</sup>.

D'autres fibrates ont également été testés dans des essais angiographiques. Dans l'étude BECAIT (*Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial*)<sup>7</sup> qui a duré 5 ans, 92 hommes ayant subi un infarctus du myocarde ont été assignés au hasard au bézafibrate comparativement à un placebo. Dans l'étude DAIS (*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*)<sup>8</sup>, 731 hommes et femmes atteints du diabète de type 2 ont été assignés au hasard au fénofibrate ou à un placebo pendant au moins 3 ans. Le traitement actif dans les deux études a entraîné des variations angiographiques plus favorables, confirmant l'effet bénéfique global des fibrates dans le traitement des patients à haut risque.

Dans l'étude HATS (*HDL Atherosclerosis Treatment Study*)<sup>9</sup>, les hommes et les femmes à haut risque ayant un faible taux isolé de C-HDL (C-HDL < 0,9 mmol/L pour les hommes et < 1,03 pour les femmes, C-LDL < 3,75 mmol/L et TG < 4,52 mmol/L) ont été assignés au hasard selon un plan factoriel de 2 x 2 à la simvastatine conjointement à la niacine, avec ou sans antioxydants. Les doses de simvastatine et de niacine ont été ajustées en fonction de taux cibles prédéfinis de C-LDL

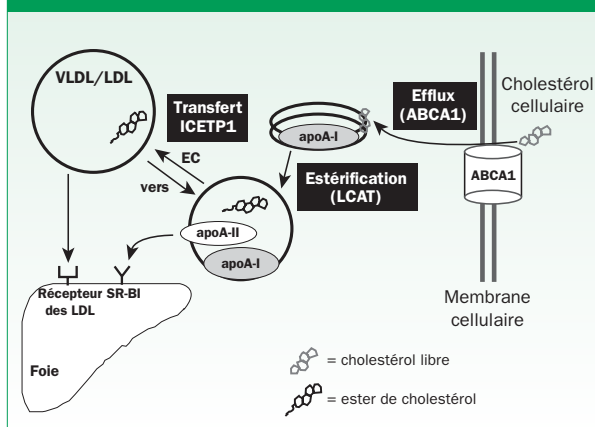
et de C-HDL. Les variations pendant l'étude des taux de C-LDL et de C-HDL dans le groupe simvastatine-niacine étaient de -42 % et de +26%, respectivement, comparativement au groupe placebo. Lors du suivi à 3 ans, le taux total des manifestations cliniques était de 24 % dans le groupe placebo, mais il avait diminué pour atteindre le taux remarquable de 3 % dans le groupe simvastatine-niacine. Les antioxydants prescrits seuls n'ont pas influencé le profil lipidique ou le taux des manifestations cliniques, mais ils ont atténué l'augmentation du taux de C-HDL et la réduction du taux des manifestations à 3 ans s'ils étaient associés à la simvastatine-niacine. Les résultats de cette étude concordent avec l'hypothèse que la niacine, l'agent le plus efficace pour augmenter le taux de C-HDL jusqu'à présent, agit synergiquement avec les statines et offre des avantages cliniques additionnels dans ce groupe unique à haut risque.

### **Métabolisme du C-HDL – l'hypothèse et les paradoxes du transport inverse du cholestérol**

Les particules circulantes de C-HDL ont la capacité d'éliminer le cholestérol des tissus périphériques, y compris les macrophages chargés de lipides de la paroi des vaisseaux, et de le rediriger vers le foie où il sera finalement éliminé, un processus intitulé le transport inverse du cholestérol (figure 1). On a émis l'hypothèse depuis longtemps que le transport inverse du cholestérol est le principal mécanisme par lequel le C-HDL exerce sa cardioprotection. L'étape initiale est la sortie du cholestérol. Les particules circulantes de HDL ont la capacité de soustraire le cholestérol des membranes cellulaires. On a identifié de nombreuses voies à l'origine de ce processus, comprenant la simple diffusion et le transport ATP-dépendant. Récemment, on a découvert qu'un transporteur transmembranaire – ABCA-1 – participait dans une grande mesure à la sortie du cholestérol à partir d'une vaste gamme de tissus. Les parents présentant une anomalie de l'ABCA-1, connue également sous le nom de maladie de Tangier, souffrent tous d'une anomalie de l'efflux du cholestérol et présentent des taux plasmatiques de C-HDL extrêmement bas<sup>10</sup>. On notera que malgré le rôle important que joue ce transporteur dans l'inversion de l'athérogenèse grâce à l'élimination du cholestérol cellulaire, les sujets atteints de la maladie de Tangier ne sont pas uniformément prédisposés à la coronaropathie précoce<sup>11</sup>. Cette observation clinique n'est qu'un exemple parmi de nombreux autres qui illustre comment l'anomalie d'une seule protéine importante dans le métabolisme des HDL peut avoir un impact différent sur l'apparition de l'athérosclérose.

Les particules circulantes de HDL ont une structure et une composition hétérogènes. La plupart de ces particules sont sphériques, mais la répartition de leur taille est polymodale, les fractions les plus nombreuses étant les HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>. Cependant, les HDL qui induisent le plus l'efflux du cholestérol, connues sous le nom de HDL naissantes ou pré-β-HDL, ne constituent qu'une petite fraction des HDL circulantes. Ces particules sont formées

**Figure 1 : Processus de transport inverse du cholestérol**



principalement de phospholipides, et l'élément protéique est exclusivement l'apolipoprotéine (apo)A-I, la principale protéine structurale des particules de HDL. Lorsqu'elles absorbent le cholestérol cellulaire, ces particules absorbent également la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme qui induit l'estérification du cholestérol non estérifié dérivé des cellules (ou le cholestérol libre (CL) en ester de cholestérol (EC). Ce lipide neutre s'introduit dans le noyau de la particule de HDL et diminue continuellement le CL du HDL, maintenant ainsi un gradient de concentration permettant d'assurer constamment la sortie du CL des tissus. En raison de l'accumulation continue de l'EC, les particules de HDL deviennent sphériques et augmentent de dimension. L'EC dérivé des cellules peut ensuite être transféré vers les particules contenant l'apoB (VLDL, IDL et LDL) en échange des TG, par le biais de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol. Bien que le cholestérol dérivé des cellules puisse être absorbé par le foie par le biais de l'absorption des particules de LDL, des études récentes suggèrent que le transport direct du cholestérol des HDL au foie peut avoir lieu par l'intermédiaire d'un récepteur des HDL nouvellement décrit, le récepteur capteur de classe B type I (SR-BI)<sup>12</sup>. En outre, les TG s'accumulant dans les HDL sont continuellement hydrolysés par la lipase hépatique (LH). L'absence de cette phase d'hydrolyse, comme dans le cas des sujets ayant une carence en lipase hépatique, entraîne l'accumulation de particules de HDL riches en TG.

La soustraction continue du CL des cellules, son estérification, le transfert des lipides neutres et l'hydrolyse des HDL-TG constituent un état d'équilibre dynamique, associé à une gamme continue de tailles et de compositions de HDL. Cependant, la plupart des HDL matures ont deux densités distinctes, les HDL<sub>3</sub> plus denses et les HDL<sub>2</sub> surnageantes. Cette répartition polymodale des HDL peut résulter des propriétés conformationnelles distinctes de leur principale protéine structurale, l'apoA-I. On notera qu'une évaluation détaillée des données épidémiologiques semble indiquer que les

HDL<sub>2</sub> sont inversement associées au risque de coronaropathie. Cependant, cette méthode de séparation des sous-groupes de HDL en fonction de leur densité doit avoir une puissance discriminatoire suffisante pour que l'on puisse l'utiliser dans un contexte clinique. Du point de vue de la composition de l'apoprotéine, les particules circulantes de HDL ont également été divisées en deux principales fractions sur la base de leur composition en apoprotéine, la Lp-AI (HDL contenant uniquement de l'apoA-I) et la LpAI-AII (HDL contenant de l'apoA-I et de l'apoA-II, la dernière étant une autre apoprotéine structurale importante dans les HDL). De nombreuses sources de données indiquent que la LpAI, qui est composée de pré-β-HDL, est la principale fraction induisant la plupart des effets cardioprotecteurs.

### Validation du modèle de transport inverse du cholestérol

Bien que ce modèle présente un intérêt, la validation expérimentale du rôle cardioprotecteur des HDL par l'intermédiaire du transport inverse du cholestérol chez les êtres humains s'est révélée difficile, en partie en raison de leur métabolisme complexe. La preuve la plus directe que le C-HDL est cardioprotecteur provient des études sur un modèle de souris transgénique. Rubin et coll.<sup>13</sup> ont produit une souris transgénique qui présente une surexpression de l'apoA-I humaine, entraînant un taux plasmatique notablement accru de C-HDL et une réduction importante des lésions athéromateuses. Un effet cardioprotecteur semblable a également été démontré chez des lapins transgéniques qui présentaient une surexpression de l'apoA-I humaine<sup>14</sup>. En outre, le taux plasmatique accru de HDL a permis d'augmenter l'efflux du cholestérol à partir des cellules tel que l'indiquent les dosages *in vitro* standards<sup>14</sup>. Chez les êtres humains, bien que les mesures thérapeutiques pour augmenter sélectivement les taux d'apoA-I demeurent imprécises, les données provenant de nombreuses études épidémiologiques et les essais sur le terrain montrent de manière constante une relation inverse entre les taux plasmatiques d'apoA-I et le risque de coronaropathie<sup>15</sup>.

Paradoxalement, chez les êtres humains, les syndromes de carence grave en HDL, causés par divers défauts génétiques du gène de l'apoA-I, n'entraînent pas systématiquement une vulnérabilité à la coronaropathie précoce<sup>16</sup>. En fait, une mutation particulière de l'apoA-I, Milano apoA-I, semble conférer une cardioprotection bien qu'elle entraîne une carence grave en HDL. Les mécanismes à la base de ces « exceptions à la règle » ne sont pas bien compris<sup>17</sup>. On a suggéré qu'il peut y avoir un efflux efficace de cholestérol, malgré la réduction marquée du taux à l'état d'équilibre de C-HDL. Jusqu'à présent, cette notion demeure une hypothèse.

Ces observations surprenantes soulèvent naturellement la question de savoir si l'on devrait augmenter le taux de C-HDL uniformément chez tous les sujets dont le taux de C-HDL est faible. Il est probable que la

réponse à cette question est complexe. De nombreuses sources de données suggèrent que les HDL peuvent conférer des effets antiathérogènes non liés au transport inverse du cholestérol et peuvent exercer un impact direct sur la dysfonction endothéliale, sur l'expression des molécules d'adhésion et sur les effets antioxydants<sup>18</sup>, indiquant qu'un taux élevé soutenu de HDL offre probablement un avantage. Une meilleure compréhension du transport inverse du cholestérol et des effets antiathérogènes des HDL nous fournirait des éléments d'information supplémentaires.

### **L'estérification du cholestérol**

Le rôle de la LCAT dans l'athérosclérose est également sujet à controverses. La LCAT joue un rôle essentiel dans le processus de transport inverse du cholestérol. En induisant l'estérification du CL, la LCAT favorise la « maturation » des HDL naissantes d'une part et maintient un gradient de concentration de CL d'autre part. Dans des modèles humains et animaux, l'activité de la LCAT est inversement associée aux taux plasmatiques de C-HDL. Une carence en LCAT devrait donc entraîner une grave réduction du taux de C-HDL, les HDL résiduelles étant les HDL naissantes. C'est en fait le cas des sujets présentant une carence totale en LCAT causée par des mutations du gène de la LCAT. On note avec surprise que les sujets affectés ne sont pas particulièrement sujets à la coronaropathie précoce. On observe plutôt une prévalence élevée de néphropathie progressive chronique chez ces sujets. Les modèles animaux existant jusqu'à présent n'ont pas clarifié la controverse.

L'impact d'une surexpression du gène humain de la LCAT sur l'apparition de l'athérosclérose dépend de l'espèce, malgré une augmentation uniforme des taux de C-HDL. La surexpression du gène humain de la LCAT chez les lapins entraîne une atténuation de l'athérosclérose, mais un degré comparable de surexpression dans un modèle de souris transgénique entraîne paradoxalement une augmentation de l'athérosclérose. Le dernier cas est attribué à une accumulation de particules de HDL atypiquement grandes chez les souris du fait que ces animaux sont dépourvus de l'enzyme CETP. Une surexpression concomitante de la CETP chez ces souris transgéniques dotées de LCAT humaine corrige partiellement l'accumulation de grandes particules de HDL, et inverse le processus d'athérosclérose<sup>19</sup>. Ces observations suggèrent qu'une accumulation excessive de HDL par l'intermédiaire de la LCAT, en l'absence de CETP, peut avoir un effet athérogène.

### **Transfert de lipides neutres**

La protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP) a été initialement décrite pour son rôle à favoriser les échanges de lipides neutres parmi les classes de lipoprotéines, ainsi elle joue un rôle essentiel dans le processus de transport inverse du cholestérol. Le cholestérol estérifié (CE) dans les HDL synthétisées par la LCAT est transféré vers les particules de VLDL, IDL et

LDL contenant de l'apoB en échange des TG. Alors que le CE transféré vers les LDL est transporté au foie à des fins de catabolisme, les TG dans les HDL sont soumis à l'hydrolyse par la lipase hépatique présente dans les HDL. Une activité excessive de la CETP entraîne un catabolisme accéléré des HDL et constitue le principal mécanisme qui produit une carence secondaire en HDL dans l'hypertriglycéridémie. De même, on a suggéré que le transfert excessif de lipides neutres entre les particules de LDL et de VLDL entraîne la formation de petites particules denses de LDL. Les deux phénotypes ont une prévalence particulièrement élevée dans les états diabétiques/insulinorésistant. Dans des modèles de souris, la surexpression de la CETP entraîne une hyperlipidémie importante, probablement en raison du transfert excessif de CE vers les particules contenant de l'apoB, qui se déposent surtout dans la paroi des vaisseaux. L'activité élevée de la CETP a été décrite chez les êtres humains sur la base du polymorphisme génétique, mais son association avec une tendance accrue à la coronaropathie n'a pas été signalée. Cependant, plusieurs sources de données indiquent que l'activité de la CETP est élevée chez de nombreux sujets présentant un risque élevé de coronaropathie, y compris le syndrome X<sup>20,21</sup>.

Une carence en CETP est associée à des taux élevés de C-HDL. Les études initiales sur un certain nombre de parents japonais présentant une carence en CETP indiquent que l'élévation associée du taux de C-HDL peut contribuer à la longévité. Des études démographiques ultérieures indiquent la prévalence d'un faible taux de CETP et de la coronaropathie précoce au Japon<sup>22</sup>. Jusqu'à présent, le rôle de la CETP dans l'athérogenèse demeure controversé. La relation exacte peut être influencée par un certain nombre de facteurs métaboliques. L'idée de concevoir un inhibiteur de la CETP comme agent thérapeutique est attrayante, mais d'après nos connaissances actuelles, son impact potentiel sur l'athérosclérose est quelque peu difficile à prédire.

### **Le récepteur capteur de classe B type I (SR-BI) – un récepteur des HDL**

L'identification de ce récepteur transmembranaire multiligands, le premier récepteur authentique des HDL à être identifié, a été signalée en 1996<sup>12</sup>. Contrairement à son homologue, le récepteur des LDL qui se lie à toute la particule de LDL et entraîne son absorption cellulaire, le récepteur SR-BI se lie aux HDL et n'entraîne que l'absorption sélective du CE contenu dans les particules de HDL. L'absorption sélective implique le transfert vers la cellule du CE à partir du noyau hydrophobe des lipoprotéines, mais non des apoprotéines. Après le transfert des lipides, la particule de lipoprotéine dépourvue de lipides est libérée de la surface cellulaire et est réintroduite dans la circulation.

Plusieurs sources de données suggèrent que le récepteur SR-BI est un récepteur des HDL physiologiquement approprié. Chez les souris, l'espèce pour laquelle le récepteur SR-BI a été initialement décrit, le SR-BI est réparti

dans une vaste gamme de tissus, mais principalement dans les tissus stéroïdogènes et le foie. Dans les premiers, l'absorption du CE induite par le SR-BI fournit l'ensemble du cholestérol nécessaire comme substrat à la stéroïdogénèse. La surexpression hépatique du SR-BI chez les souris entraîne une réduction marquée des taux plasmatiques de C-HDL. De même, l'anomalie ciblée du gène du récepteur SR-BI chez les souris entraîne une augmentation marquée du taux plasmatique de C-HDL. On peut alors se poser la question de savoir comment l'expression modifiée du récepteur SR-BI dans le foie de souris influence l'apparition de l'athérosclérose? L'expression du récepteur SR-BI est-elle athérogène parce qu'elle réduit le C-HDL plasmatique ou est-elle antiathérogène parce qu'elle accélère le transport inverse du cholestérol en favorisant l'élimination des HDL circulantes chez les souris? Après le croisement de ces souris transgéniques et « inactivées », devenues sujettes à l'athérosclérose et hyperlipidémiques, c'est-à-dire des souris dont on a éliminé le récepteur LDL et apoE, on a constaté que la surexpression hépatique de SR-BI atténue l'athérosclérose, mais l'absence complète du SR-BI l'accélère considérablement. Cependant, il faut interpréter ces observations avec prudence. On a démontré qu'en plus de provoquer l'absorption sélective de CE, le récepteur SR-BI provoque également le flux bidirectionnel du CL et des phospholipides entre les HDL et les cellules. Avec ces modèles animaux, il serait très intéressant d'explorer et de localiser le principal site où le SR-BI exerce ses effets antiathérogènes.

Les effets antiathérogènes de l'expression accrue de SR-BI dans le foie de souris permet de supposer que le SR-BI est peut-être une nouvelle cible thérapeutique, soit par la modulation pharmacologique soit par thérapie génique. Cependant, les connaissances sur la version humaine du SR-BI (hSR-BI ou CLA-1) sont beaucoup plus limitées. Pour résoudre cette question, le laboratoire Ueda à Kyoto a créé un modèle de souris transgénique dans lequel le gène du hSR-BI (CLA-1) est surexprimé en utilisant son promoteur endogène de l'expression génique<sup>23</sup>. Ce groupe a signalé que le gène du hSR-BI s'exprime de préférence dans le foie et dans le cerveau, mais beaucoup moins dans les tissus stéroïdogènes. En outre, l'expression du gène hépatique produit une variante du récepteur SR-BI dont l'action est de provoquer le transport inverse du cholestérol. En revanche, son expression dans le cerveau a produit une autre variante (SR-BII) dont la fonction n'a pas encore été identifiée. Cette observation est intéressante car le hSR-BI s'exprime également de préférence dans le foie pour favoriser le transport inverse du cholestérol. L'évaluation de l'expression accrue du hSR-BI comme objectif thérapeutique est donc prometteuse.

### L'efflux du cholestérol

L'absorption non régulée par les macrophages des particules de LDL modifiées par oxydation et la transformation de ces macrophages en cellules spumeuses

jouent un rôle essentiel dans l'apparition de l'athérosclérose. L'inversion de l'accumulation de lipides dans ces cellules par la sortie du cholestérol est donc une approche logique pour retarder la formation des lésions.

La maladie de Tangier est un trouble autosomique récessif caractérisé par l'accumulation de CE dans les tissus réticuloendothéliaux, comprenant les macrophages, et par un taux plasmatique extrêmement bas de C-HDL (< 0,2 mM). La sortie du cholestérol à partir des cellules est anormale chez les sujets affectés. Fréquemment, ces patients ont également un très faible taux de LDL et un taux modéré de TG à jeun. La coronaropathie prématurée a été signalée chez un nombre de parents, mais elle n'atteint pas uniformément les personnes affectées. L'anomalie moléculaire dans la maladie de Tangier a été identifiée comme une mutation du gène de type I de liaison à l'ATP (ABCA-1)<sup>10</sup>. Des études ultérieures ont révélé que l'ABCA-1 facilite la sortie du cholestérol libre cellulaire et des phospholipides vers les accepteurs de lipides dans l'interstice, y compris l'apoA-I et l'apo E pauvres en lipides, entraînant la formation de pré-β-HDL. Le transporteur de l'ABCA-1 est à l'origine du transport cellulaire du cholestérol, transférant le cholestérol de l'intérieur de la cellule à la surface pour sa sortie. On notera surtout que l'expression génétique de l'ABCA-1 est extrêmement régulée. L'AMPc et la charge lipidique cellulaire régulent positivement l'ABCA-1. Récemment, on a constaté que l'ABCA-1 était un gène cible pour le récepteur nucléaire, le récepteur X du foie (LXR)<sup>24</sup>. Le LXR était initialement considéré comme l'un des récepteurs orphelins car c'est un récepteur cloné ne possédant pas de ligand connu. Des études récentes révèlent qu'un certain nombre d'oxystérols intracellulaires, une classe de cholestérol oxydé d'origine enzymatique, sont des ligands puissants naturels du récepteur LXR. Cette observation non seulement explique comment la charge lipidique cellulaire peut réguler positivement ce transporteur, mais surtout, elle identifie également une voie pouvant faire l'objet d'une modulation pharmacologique. Le LXR régule positivement ses gènes cibles, comprenant l'ABCA-1, en se liant à une région spécifique du promoteur de gène en association avec un autre récepteur générique appelé le RXR. Il apparaît que les ligands du récepteur LXR ou RXR peuvent être utilisés pour moduler l'expression de l'ABCA-1.

### Preuve des études de principe

Afin de montrer que l'expression accrue du gène ABCA-1, en particulier dans les macrophages, modifie directement la gravité de l'athérosclérose, une souris transgénique présentant une surexpression du gène humain ABCA-1 dans le foie et les macrophages a été créée. Des lésions athéroscléreuses ont été causées en alimentant ces souris à l'aide d'un régime à forte teneur lipidique, ainsi qu'en les transformant en souris gravement hyperlipidémiques dépourvues du récepteur apoE. Dans le premier cas, la surexpression du gène hABCA-1 a entraîné une réduction des lésions athéroscléreuses, ceci

concorde avec le rôle hypothétique du gène ABCA-1 qui favorise la sortie accélérée du cholestérol à l'extérieur des macrophages. Étonnamment, en l'absence de l'apoE, la surexpression de hABCA-1 dans les macrophages a entraîné une augmentation paradoxale de l'athérosclérose<sup>25</sup>. Cette observation est quelque peu surprenante et il n'existe pas d'explication définitive. Cependant, il est possible que la présence locale de l'apoE, dans les macrophages et autour de ceux-ci, soit essentielle, l'apoE pourrait agir comme accepteur du cholestérol sortie des cellules pour former les pré-β-HDL. Sans aucun doute, cette observation surprenante implique possiblement que l'effet de l'expression accrue de l'ABCA-1 sur l'apparition de l'athérosclérose peut être sensible au milieu lipidique de l'organisme.

### Le rôle des récepteurs nucléaires dans le métabolisme des HDL et l'athérogenèse

#### Nouveaux ligands LXR/RXR

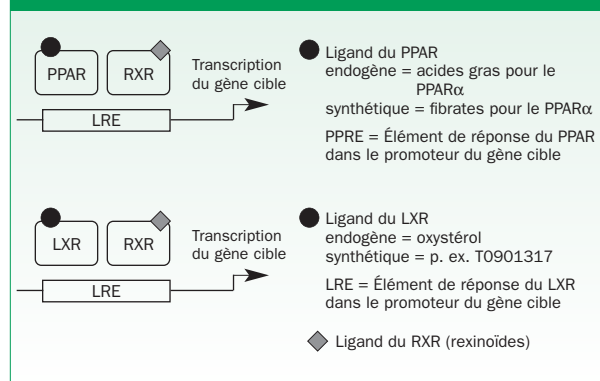
Jusqu'à présent, une grande partie des efforts de recherche a été consacrée au dépistage et à la synthèse de petites molécules en tant que ligands des récepteurs LXR ou RXR. L'effet d'un certain nombre de ligands de « première génération » a été signalé. Le traitement des souris avec les ligands des récepteurs LXR et RXR entraîne une réduction significative des lésions athéroscléroseuses de l'aorte. Dans une étude, l'agoniste du RXR (appelé réxinoïdes) s'est révélé plus puissant. Dans les deux cas, les taux plasmatiques de C-HDL ne sont pas significativement modifiés chez les animaux traités comparativement aux témoins respectifs non traités. On peut expliquer l'efficacité « accrue » des réxinoïdes par le fait que le RXR forme des dimères transcriptionnellement actifs non seulement avec le LXR, mais également avec les récepteurs activés de la prolifération des peroxyosomes (PPAR). Des études antérieures ont démontré que le PPARα des macrophages situés dans la paroi des vaisseaux a un effet direct sur la régulation positive de l'ABCA-1.

En plus de l'ABCA-1, le LXR régule positivement, simultanément et transcriptionnellement un autre gène cible important responsable du métabolisme lipidique cellulaire, la protéine-1 SREBP. Comme son cousin, le gène SREBP-2, qui régule positivement et de façon coordonnée les gènes du récepteur LDL et de la HMG-CoA réductase en réponse à la déplétion cellulaire de cholestérol, la SREBP-1 régule positivement et de façon coordonnée le programme des gènes responsables de la synthèse hépatique des acides gras, ceci entraîne une augmentation de la production de VLDL et l'hypertriglycéridémie. De nombreux efforts sont concentrés sur la recherche de composés similaires qui pourraient prévenir ou minimiser les effets hypertriglycéridémiques.

#### Récepteurs activés de la prolifération des peroxyosomes (PPAR)

Jusqu'à présent, trois protéines PPAR fonctionnellement distinctes, PPARα, PPARδ/β et PPARγ, ont été identifiées comme des membres de cette sous-famille des

**Figure 2 : Mode d'action des récepteurs nucléaires PPAR et LXR**



récepteurs nucléaires. Ces récepteurs ont chacun leur propre schéma sélectif de distribution tissulaire. Ces sous-types de récepteurs partagent un certain nombre d'acides gras non saturés de faible affinité qui jouent le rôle de ligands endogènes. Un certain nombre de ligands synthétiques de haute affinité, les fibrates pour la PPARα, et les thiazolidenediones pour la PPARγ, ont été largement utilisés en clinique, les premiers principalement pour le traitement de la dyslipidémie et les derniers pour le traitement de l'insulinorésistance. Comme les récepteurs nucléaires décrits antérieurement, les PPAR, après avoir formé des dimères hétérologues avec le RXR, exercent leurs effets biologiques en régulant transcriptionnellement leurs séries individuelles de gènes cibles.

Sur le plan clinique, les fibrates augmentent les taux plasmatiques de C-HDL, réduisent les TG et dans la plupart des cas, réduisent les taux de C-LDL. Ces variations peuvent s'expliquer principalement par la régulation coordonnée d'une série de gènes sensibles au récepteur PPARα. La régulation hépatique positive d'apoA-I et d'apoA-II contribue à l'augmentation des taux de C-HDL. Parallèlement, une régulation positive du gène de la lipoprotéine lipase et simultanément une régulation négative du gène de l'apoC-III réduisent synergiquement les TG plasmatiques, ce qui à son tour augmente davantage les taux de C-HDL<sup>26</sup>. En outre, le récepteur PPARα agit localement, en particulier sur les macrophages, pour favoriser la sortie du cholestérol en régulant positivement la voie de l'ABCA-1 et la voie du SR-BI/CLA1<sup>27</sup>, la première par l'activation de LXR<sup>28</sup>. Par conséquent, en outre de moduler les lipoprotéines plasmatiques, les fibrates exercent également des effets antiathérogènes directs en favorisant la sortie du cholestérol<sup>29</sup>.

Les PPAR sont également exprimés dans les lésions athéroscléroseuses. Le PPARα inhibe l'expression d'un certain nombre de gènes inflammatoires. Il inhibe également l'expression des molécules d'adhésion comme le VCAM-1. De même, l'activation du PPARγ inhibe également l'expression des molécules d'adhésion. L'activation du PPARγ dans les macrophages et les cellules spumeuses inhibe l'expression des gènes activés tels que iNOS, MMP-9 et le récepteur capteur A. Dans une étude

récente, des souris dont on avait éliminé l'apoE ont été traitées avec la troglitazone pendant deux mois ce traitement a entraîné une réduction significative des lésions d'athérosclérose. La seule modification lipidique observée était une augmentation du taux de C-HDL dans le groupe traité<sup>30</sup>.

Récemment, un nouvel agoniste synthétique sélectif de haute affinité du PPAR $\delta$  a été signalé. La conception de ce composé synthétique était fondée sur la chimie combinatoire<sup>31</sup>. Dans des macrophages mis en culture, le traitement avec ce composé a entraîné l'expression accrue du gène ABCA-1 et la sortie du cholestérol spécifique à l'apoA-I. Administré à des singes rhésus obèses, un modèle chez les primates du syndrome X, cet agoniste du PPAR $\delta$  a entraîné une modification simultanée de plusieurs phénotypes, comprenant l'élévation du taux de C-HDL, la réduction des TG plasmatiques, l'augmentation de la taille des particules de LDL et la réduction du taux d'insuline à jeun. La capacité d'une seule petite molécule à corriger une myriade de marqueurs métaboliques et cardiovasculaires par l'intermédiaire d'un seul récepteur est réellement étonnante. En raison de la similitude remarquable des phénotypes cliniques entre les singes rhésus obèses et les êtres humains atteints d'un syndrome métabolique, cet agent expérimental est très prometteur pour les êtres humains. Dans ce même rapport, les auteurs suggèrent qu'en raison de l'absence de spécificité des fibrates dans leur liaison aux divers récepteurs PPAR et de leur puissance relative, les résultats bénéfiques observés dans de nombreux essais cliniques utilisant des fibrates étaient peut-être dus principalement à leur action sur le PPAR $\delta$ . Comme toujours, les cliniciens devraient accueillir ces découvertes avec enthousiasme d'une part, mais en même temps, ils devraient évaluer avec un esprit critique la validité des données et la capacité de les appliquer aux êtres humains.

## Résumé

Au cours de la dernière décennie, d'énormes progrès ont été effectués dans le traitement clinique, à l'aide des hypolipémiants existant du faible taux de C-HDL afin de prévenir la coronaropathie. Des percées importantes ont approfondi nos connaissances sur les voies métaboliques complexes intervenant dans le métabolisme des HDL. L'éclaircissement du rôle des diverses classes de récepteurs nucléaires a fourni d'excellentes possibilités de concevoir de nouveaux agents thérapeutiques pour traiter ce syndrome métabolique à haut risque.

Du point de vue du traitement clinique, le taux de C-HDL fait officiellement partie de l'évaluation globale du risque sur la base des lignes directrices canadiennes<sup>32</sup> et américaines<sup>33</sup> pour le traitement des dyslipidémies. Cependant, en partie pour les raisons citées antérieurement, on n'a pas établi de cibles thérapeutiques pour le taux de C-HDL. On espère pourvoir établir des taux thérapeutiques de C-HDL par une meilleure compréhension de l'impact sur l'apparition de l'athérosclérose des

éléments individuels intervenant dans les voies métaboliques de HDL et par la mise au point d'agents thérapeutiques plus efficaces.

## Références suggérées

1. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4, Suppl A:5A-10A.
2. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S11-20.
3. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary artery disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107-113.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995; 75:1196-1201.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
6. Rubins SJ, Collins D, Wittes JT et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-1591.
7. Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, Svane B, Hamsten A. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial [BECAIT]). *Am J Cardiol* 1997;80:1125-1129.
8. DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905-910.
9. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
10. Hayden MR, Clee SM, Brooks-Wilson A, Genest J Jr, Attie A, Kastelein JJ. Cholesterol efflux regulatory protein, Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:117-122.
11. Clee SM, Kastelein JJ, van Dam M et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* 2000;106:1263-1270.
12. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-520.
13. Rubin EM, Ishida BY, Clift SM, Krauss RM. Expression of human apolipoprotein A-I in transgenic mice results in reduced plasma levels of murine apolipoprotein A-I and the appearance of two new high-density lipoprotein size subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:434-438.
14. Brousseau ME, Hoeg JM. Transgenic rabbits as models for atherosclerosis research. *J Lipid Res* 1999;40:365-375.
15. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101: 477-484.
16. Ng DS, Leiter LA, Vezina C, Connelly PW, Hegele RA. Apolipoprotein A-I Q[-2]X causing isolated apolipoprotein A-I deficiency in a family with anaphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1994;93:223-229.

17. Wang WQ, Moses AS, Francis GA. Cholesterol mobilization by free and lipid-bound apoAI(Milano) and apoAI(Milano)-apoAII heterodimers. *Biochemistry* 2001;40:3666-3673.
18. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis AJ. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:155-161.
19. Foger B, Chase M, Amar MJ et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem* 1999;274:36912-36920.
20. Arai T, Yamashita S, Hirano K et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1129-1136.
21. Hibino T, Sakuma N, Sato T. Higher level of plasma cholesteryl ester transfer activity from high-density lipoprotein to apo B-containing lipoproteins in subjects with angiographically detectable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996;19:483-486.
22. Hirano KI, Yamashita S, Nakajima N et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan: marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1053-1059.
23. Kashima T, Ueda Y. Different expression pattern of human and mouse gene encoding SR-BI and II in human CLA-I transgenic mouse. Résumé. DALM, New York, 2001.
24. Venkateswaran A, Laffitte BA, Joseph SB et al. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12097-12102.
25. Joyce CW, Amar MJ, Lambert G et al. The ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) modulates the development of aortic atherosclerosis in C57BL/6 and apoE-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; Dec 18 [epub ahead of print].
26. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.
27. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000;101:2411-2417.
28. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001;7:53-58.
29. Rader DJ. Raising low HDL-C: Treatment strategies. Résumé. DALM, New York, 2001.
30. Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1245-1250.
31. Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5306-5311.
32. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest, Jr JGG, McPherson R, au nom du Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. *CMAJ* 2000;162:1441-1447.
33. NCEP. 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;285:2486-2497.

## Réunions scientifiques à venir

1 au 3 février 2002

### American Diabetes Association 49<sup>th</sup> Annual Advanced Postgraduate Course

San Francisco, Californie

RENSEIGNEMENTS : ADA Meeting Services Department

Tél. : 703 549-1500, poste 2022

Courriel : meetings@diabetes.org

6 au 9 mars 2002

### 5<sup>e</sup> symposium international de la National Osteoporosis Foundation Clinical Advances in Osteoporosis

Honolulu, Hawaï

RENSEIGNEMENTS : Site Web : www.nof.org

Tél. : 202-223-2226

Courriel : tso@nof.org

10 au 14 mai 2002

### 10<sup>e</sup> Congrès mondial sur l'ostéoporose

Lisbonne, Portugal

RENSEIGNEMENTS : Centro de Congressos de Lisboa

Tél. : +351 21 360 14 00

Fax : +351 21 363 9450

Courriel : evelised@aip.pt

Site Web : www.iofcongress.org/

congress\_info.php

14 au 18 juin 2002

### 62<sup>e</sup> réunion annuelle et réunions scientifiques de l'American Diabetes Association

San Francisco, Californie

RENSEIGNEMENTS : ADA Meeting Services Department

Tél. : 703 549-1500, poste 2134

Courriel : meetings@diabetes.org

19 au 22 juin 2002

### 84<sup>e</sup> réunion annuelle de l'Endocrine Society

San Francisco, Californie

RENSEIGNEMENTS : Beverley Glover

Courriel : Bglover@endo-society-org

Site Web : www.endo-society-org

2 au 5 octobre 2002

### Association canadienne du diabète et Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme Conférence professionnelle et réunions annuelles

Vancouver, Colombie-Britannique

RENSEIGNEMENTS : Helena Miekus

Tél. : 416 363-0177, poste 571

Fax : 416 363-7465

Courriel : helena.miekus@diabetes.ca

*La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# Aventis Pharma

©2002 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie - Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

SNELL

118-004F