

« L'INFLAMMATION : UNE CIBLE POUR LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE ! »

Introduction

La prévention cardiovasculaire comprend deux versants :

- L'un est appelé « **Prévention primaire** » dont le but est d'empêcher la survenue d'un premier événement cardiovasculaire comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou encore l'artérite symptomatique des membres inférieurs.
- L'autre est appelé « **Prévention secondaire** » et il consiste à tenter d'empêcher que ne survienne un nouvel événement cardiovasculaire majeur chez un patient ayant survécu à son premier épisode.

Les deux types de prévention sont bien évidemment fondamentaux et, si l'on peut éviter la survenue de tout événement cardiovasculaire, il n'y aura pas besoin de prévention secondaire. Tout le monde y gagne et c'est la situation idéale qu'il faut essayer d'atteindre.

Dans ce contexte, la prévention concerne toutes les mesures hygiéno-diététiques qu'il faudra mettre en place. On note ainsi le régime alimentaire équilibré, la perte de poids et la reprise ou l'augmentation de l'activité physique, le traitement de l'hypertension artérielle ou du diabète éventuels, l'arrêt du tabac sous toutes ses formes. Mais très souvent, et selon le niveau de risque, un traitement hypolipémiant sera également nécessaire, avec souvent l'association d'une statine et de l'Ezetimibe (1). Au moins 5 associations fixes sont ainsi disponibles sur le marché.

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK-9 (2) s'inscrivent progressivement dans le paysage cardiologique avec des résultats aussi impressionnants sur la baisse du cholestérol et la réduction des événements cardiovasculaires que son remboursement en France est inexistant. Plus la baisse de LDL cholestérol (LDL-c) est importante plus on réduit l'incidence d'événements cardiovasculaires (3, 4) (Figure 1).

Comme nous allons le voir, le LDL-c est un point clé de la physiopathologie de l'athérosclérose mais il ne faut pas oublier l'oxydation et l'inflammation. C'est cette dernière qui sera ici à l'honneur avec l'explication d'une célèbre étude ayant permis de la réduire.

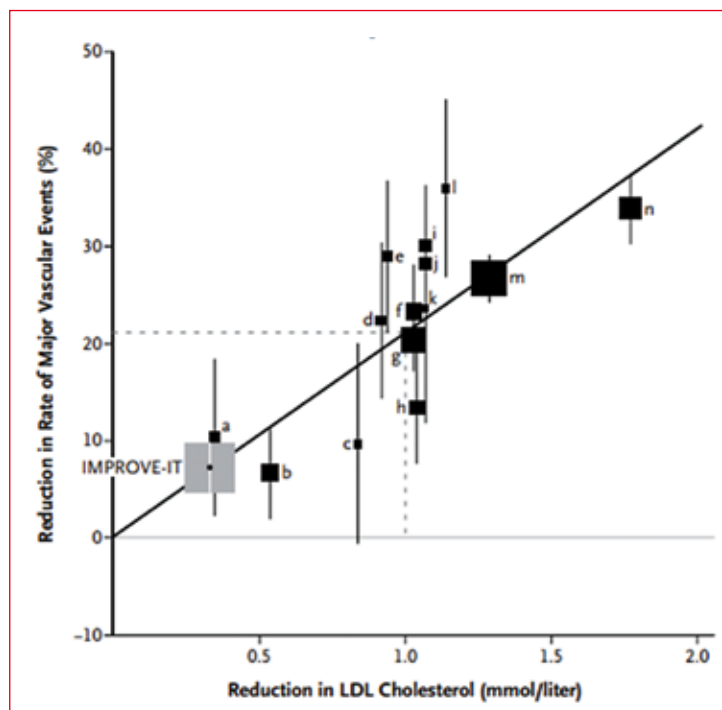


Figure 1 : Synthèse d'études évaluant les statines et/ou Ezetimibe (IMPROVE-IT) diminuant le LDL-c. L'ensemble de ces études suggèrent que plus le LDL-c est bas et plus le taux d'événements cardiovasculaires est diminué (« For LDL-c : lower is better »). Chaque lettre représente une étude avec son hazard ratio (carré noir) et son intervalle de confiance (trait vertical). Quel accord ?

Auteur



Adrien Pasteur Rousseau
Cardiologue, Institut Cœur
Paris Centre

Physiopathologie de l'athérosclérose

Tout commence par des transporteurs de cholestérol athérogènes dont le plus important est le LDL-c. Ces molécules peuvent traverser la couche endothéliale et pénétrer l'intima des artères et c'est là qu'elles sont à risque d'une transformation qui les rendra pathogènes. En effet, sous l'effet de facteurs oxydants, le LDL-c oxydé deviendra du ox-LDL, véritable poison des artères qui va engendrer une cascade inflammatoire chronique menant à la génération de la plaque d'athérome (Figure 2).

Les **facteurs oxydants** sont l'hypertension artérielle, le tabac ou encore le diabète. Probablement que la pollution environnementale est également un facteur oxydant, de même que le stress chronique et que certains facteurs ne sont pas encore connus. Le LDL-cholestérol oxydé active l'endothélium vasculaire qui émettra des signaux permettant de recruter des monocytes circulants qui pourront traverser la barrière endothéliale pour venir capter ce ox-LDL. Le problème est que les monocytes ne peuvent pas dégrader cet ox-LDL qui s'accumulera donc de façon chronique dans leurs endosomes et ce de façon croissante.

Ils deviennent alors des **macrophages spumeux** puis finissent par entrer en apoptose, libérant ainsi leur contenu dans l'intima. Celle-ci devient lipido-nécrotique et instable, à haut risque de rupture de la couche endothéliale et donc de thrombose aiguë.

Tandis que ce phénomène entretient l'inflammation et donc le **recrutement de nouvelles cellules inflammatoires**, la média fournit des cellules myofibroblastiques capables de migrer dans l'intima. Elles vont sécréter du collagène qui pourra ainsi protéger les cellules environnantes, et surtout l'endothélium, de la nécrose cellulaire en constante augmentation dans l'intima. Si cette réaction en chaîne LDL – oxydation – inflammation se poursuit, il y a un fort risque de rupture de la plaque athéromateuse et donc d'événement aigu (5). Si la réaction est contrôlée, la plaque a des chances de « cicatriser » c'est-à-dire non pas vraiment de revenir à un état antérieur mais de solidifier sa chape fibreuse de collagène et de la calcifier. L'artère s'éloignera ainsi du risque de rupture même si le risque de sténose hémodynamique persiste pouvant ensuite conduire à un angor stable.

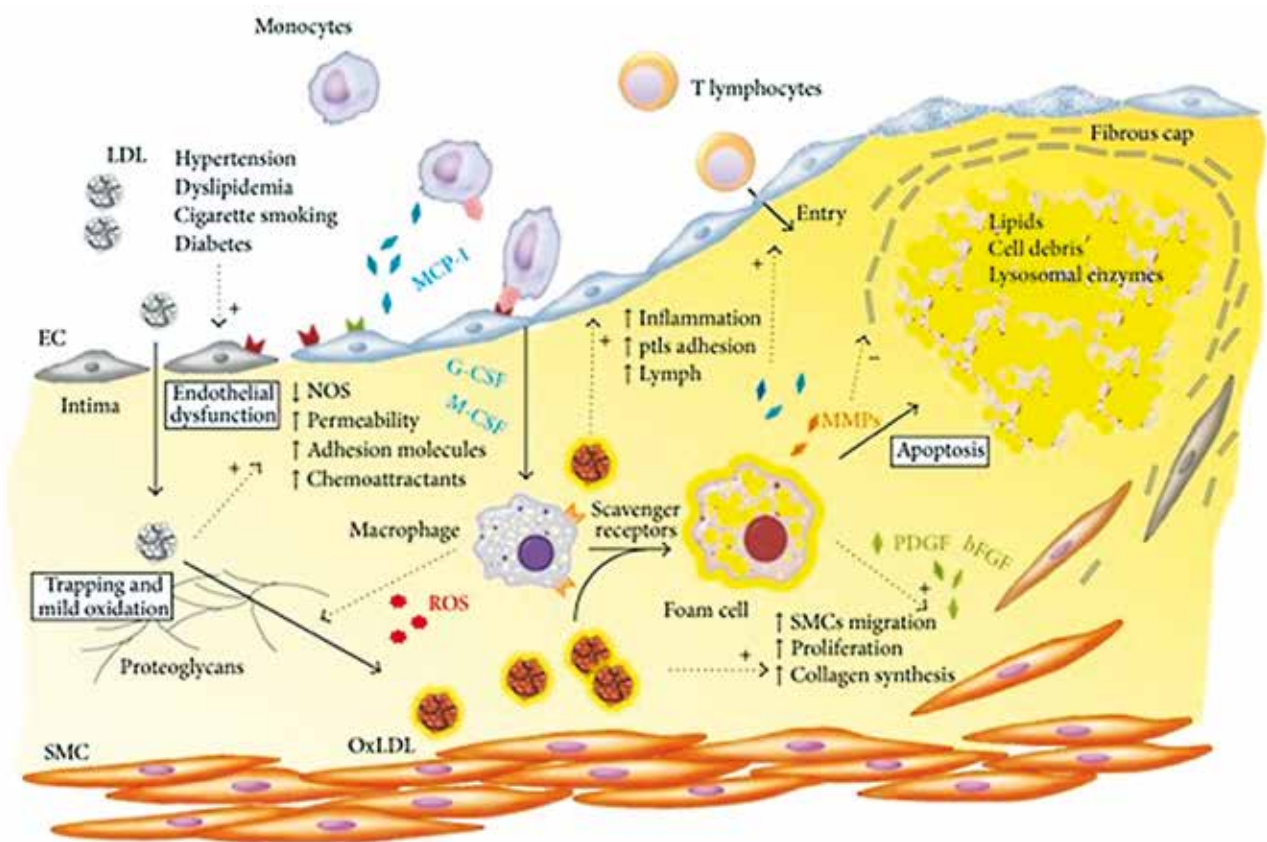


Figure 2 : Schéma de synthèse de la physiopathologie de l'athérosclérose (d'après Maiolino G, et al. Hindawi 2013).

Les thérapeutiques actuelles consistent donc en l'administration d'**hypolipémiants** pour diminuer le LDL-c disponible pour initier cette réaction inflammatoire. Les règles hygiéno-diététiques et le contrôle de la pression artérielle, de la glycémie et l'arrêt du tabac permettent de faire baisser ces phénomènes oxydatifs et inflammatoires.

Tandis que la mise au point de thérapeutiques anti-oxydantes est encore en cours, avec des espoirs notamment pour l'Icosapent Ethyl de l'Etude REDUCE-IT (6) (Figure 3), les thérapeutiques anti-inflammatoires sont en développement comme par exemple pour l'étude CANTOS que nous allons détailler.

L'étude CANTOS

L'étude CANTOS (7), publiée fin 2017 dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*, était prospective, randomisée, en double aveugle et comparait le **Canakinumab** au placebo. Le Canakinumab est un anticorps monoclonal totalement humain (*donc pas de risque de « rejet »*) ciblant l'interleukine-1 β , une cytokine majeure dans l'inflammation empruntant la voie de signalisation de l'interleukine-6. Il a déjà été largement utilisé pour le traitement de pathologies inflammatoires chroniques en rhumatologie.

L'étude a inclus **10 061 patients** ayant tous déjà présenté un infarctus du myocarde et dont la CRP ultrasensible était élevée (> 2 mg/L), le suivi moyen était de 3,7 années. Plusieurs doses de Canakinumab ont été étudiées, la dose de 50 mg, de 150 mg et de 300 mg, toutes en sous-cutané tous les 3 mois.

Le **critère principal d'évaluation**, composite, comprenait la survenue d'infarctus du myocarde non-fatal, d'AVC non-fatal ou d'un décès de cause cardiovasculaire. La protéine inflammatoire CRP était dosée à l'entrée dans l'étude, puis tout au long de celle-ci.

La différence sur le critère principal d'évaluation était non-significative pour les patients du groupe 50 mg, significative pour les groupes 150 mg et 300 mg avec respectivement un Hazard Ratio (HR) de 0.85 soit une baisse de 15 % (p=0.02) et un HR de 0.86 soit une baisse de 14 % (p=0.03). Le groupe 150 mg était donc le plus intéressant d'autant plus qu'un critère secondaire était également rempli avec ce dosage, critère secondaire comprenant les 3 événements du critère principal auxquels s'additionne l'hospitalisation pour angor instable. Le HR était ainsi de 0.83 soit une baisse de 17 % de ce critère composite (p=0.005) (Figure 4).

A noter également, qu'il y avait davantage de décès par infection grave dans le groupe Canakinumab (mais seulement en Inde et à Taiwan) ; on notait par ailleurs moins d'incidence de diabète dans le groupe Canakinumab et moins de mortalité par cancer.

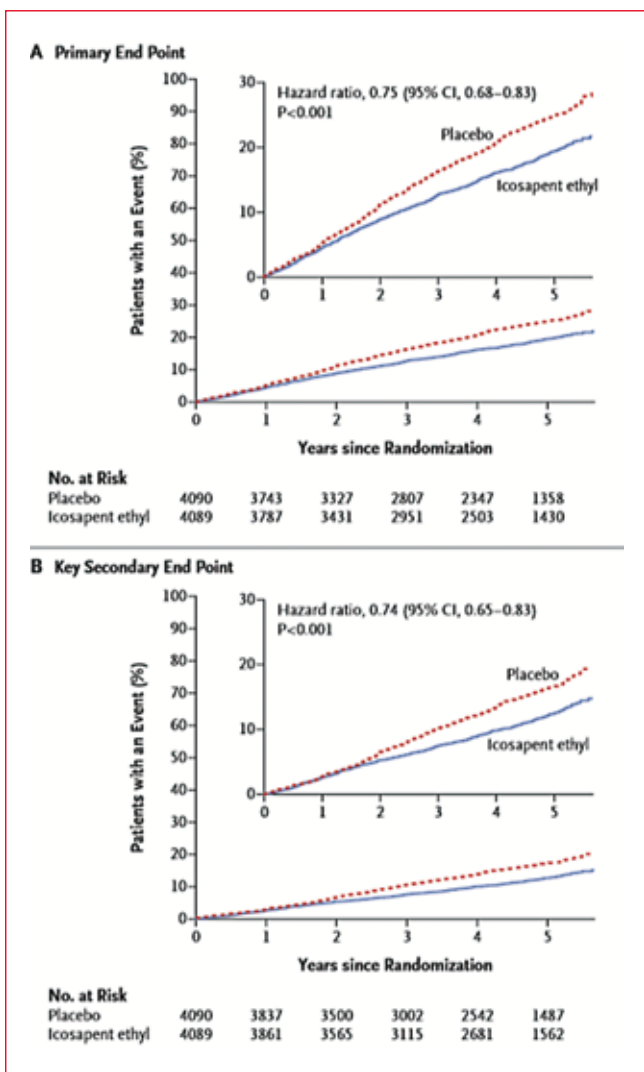


Figure 3 : Etude REDUCE-IT et diminution des événements cardiovasculaires sous Icosapent Ethyl (omega 3) comparé au placebo.

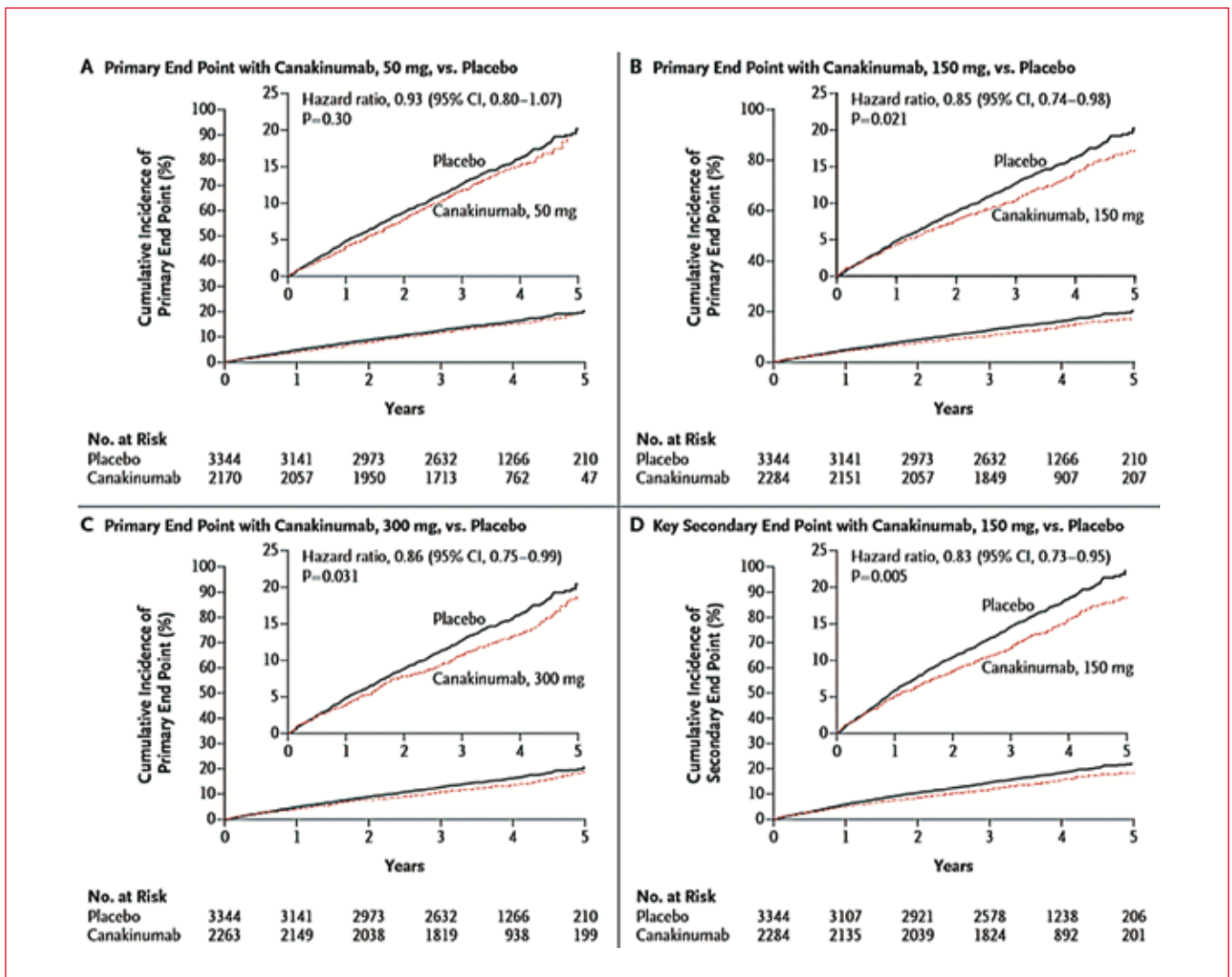


Figure 4 : Résultats principaux de l'étude CANTOS (NEJM 2017). Les différences sont statistiquement significatives avec le dosage 150 mg et 300 mg de canakinumab. Pour le critère secondaire seul le dosage à 150 mg se démarque.

Les perspectives thérapeutiques

Cette étude est très importante car elle ouvre la voie à un ensemble de thérapeutiques, par anticorps monoclonaux, pour diminuer l'inflammation chronique dans l'athérosclérose, pathologie dans laquelle cette inflammation joue un rôle clé. Probablement que bon nombre de futures études vont essayer de déterminer les thérapeutiques les plus intéressantes dans ce domaine en prévention secondaire puis primaire.

Lorsque l'on saura aussi bien diminuer les facteurs oxydants et les facteurs inflammatoires que l'on sait aujourd'hui diminuer les transporteurs athérogènes du cholestérol, la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire devraient fortement progresser.

Références

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017.
3. Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet Lond Engl. 2005.
4. Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015.
5. Maiolino G, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. Mediators Inflamm. 2013.
6. Bhatt DL, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019.
7. Ridker PM, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 21 2017.