



Lipid Club Letter

FÉVRIER 2005

Editeur responsable: Prof. F. HELLER (C.H. Jolimont)
Rédacteur: Prof. J. DUCOBU (CHU Tivoli)

Trimestriel - Février 2005

Vol. 17, N° 1

S O M M A I R E

Résumés du 15 ^{ème} Congrès DALM Venise (2 ^{ème} partie)	J. Ducobu (CHU Tivoli)	2
Renouveau de l'acide nicotinique dans le traitement dyslipidémies (ER Niacin)	J. Ducobu (CHU Tivoli)	6
Comparaison des critères lipidiques dans les différentes définitions du syndrome métabolique	F.H. Luyckx A.J. Scheen (U. Liège)	13

Membres fondateurs du BELGIAN LIPID CLUB

Pr E. BALASSE	(U.L.B. Bruxelles)
Pr V. BLATON	(St-Jan, Brugge)
Pr J.C. DAUBRESSE	(Hôpital Civil, Charleroi)
Pr I. DE LEEUW	(U.A. Antwerpen)
Pr J. DUCOBU	(C.H.U. Tivoli, La Louvière)
Dr C. HERBAUT	(U.L.B. Bruxelles)
Pr P. LEFEBVRE	(Univ. de Liège)
Pr E. MULS	(K.U. Leuven)
Pr M. ROSSENEU	(R.U. Gent)
Pr R. ROTTIERS	(R.U. Gent)
Pr A. SCHEEN	(Univ. de Liège)
Pr L. VANHAELST	(V.U. Brussel)
Pr L. VAN GAAL	(U.A. Antwerpen)
Pr B. VELKENIERS	(V.U. Brussel)

Membres du Bureau du BELGIAN LIPID CLUB

Président:	Prof. FR. HELLER (C.H. Jolimont-Lobbes, Haine St Paul)
Past-President:	Prof. L. VAN GAAL (U.A., Antwerpen)
Vice-Président:	Prof. G. DE BACKER (UZ, Gent)
Secrétaires:	Prof. B. BOLAND (UCL, Woluwé) Prof. E. MULS (KUL, Leuven)
Trésoriers:	Prof. Y. CARPENTIER (ULB Bruxelles) Prof. B. VELKENIERS (VUB, Brussel)

Editorial

L'année 2004 s'est achevée avec quelques bonnes nouvelles.

Après plusieurs années de lutte incessante, nous avons pu obtenir, de la part des instances de l'I.N.A.M.I., une révision fondamentale des critères de remboursement des médicaments hypolipidémisants. Les normes lipidiques ont enfin été revues à la baisse et le fameux cholestérol supérieur à 250 mg/dl a été mis définitivement aux oubliettes. Par ailleurs, l'estimation du risque global a été pris en considération. Reste que les procédures administratives, simplifiées en apparence, demeurent, sur le plan pratique, difficiles à gérer. Il existe par ailleurs un manque d'uniformité dans le remboursement des statines et les critères diagnostiques de l'hypercholestérolémie familiale sont très critiquables. Il reste enfin à faire adopter l'estimation du risque global à la mode SCORE belge. Voici de nouveaux challenges pour 2005.

Nous avons par ailleurs essayé de donner le maximum d'éclat à la parution de notre nouveau Guide de Poche. La conférence de presse du 8 décembre 2004 a été le point de départ d'une diffusion extensive de notre message dans la presse nationale.

Au cours des prochains mois, nous nous attacherons à mettre en place notre site WEB et à concrétiser un consensus belge sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale et sur la place que le HDL doit occuper en terme diagnostique et thérapeutique.

Enfin, en lisant ce premier numéro de l'année 2005, vous prendrez connaissance des dernières nouveautés en lipidologie : le 15^{ème} congrès DALM 2004, le renouveau de l'acide nicotinique et la dyslipidémie du syndrome métabolique.

Je vous souhaite à toutes et tous une excellente année lipidologique.

Prof. FR? HELLER,
Président BLC

Réalisé avec l'aide de: Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Fournier Pharma, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis, Sanofi-Synthelabo, Sankyo et Schering Plough.

15^{ème} SYMPOSIUM INTERNATIONAL

DRUGS AFFECTING LIPID METABOLISM (DALM)

VENISE DU 24 AU 27 OCTOBRE 2004 (2^{ème} partie)

Rapporteur : J. DUCOBU (CHU Tivoli)

PLACE DES STATINES DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES

A-M. GOTTO Jr
(New-York – USA)

Les traitements par statines sont devenus la pierre angulaire de la stratégie pharmacologique dans les maladies cardiovasculaires.

1. Dans son exposé A, GOTTO a rappelé l'importance de la réduction drastique du LDL, ce qui a motivé le National Cholesterol Education Program (NCEP) à produire de nouvelles recommandations avec la proposition d'abaisser le LDL jusqu'à 70 mg/dl dans certaines situations à risque (Fig 1).

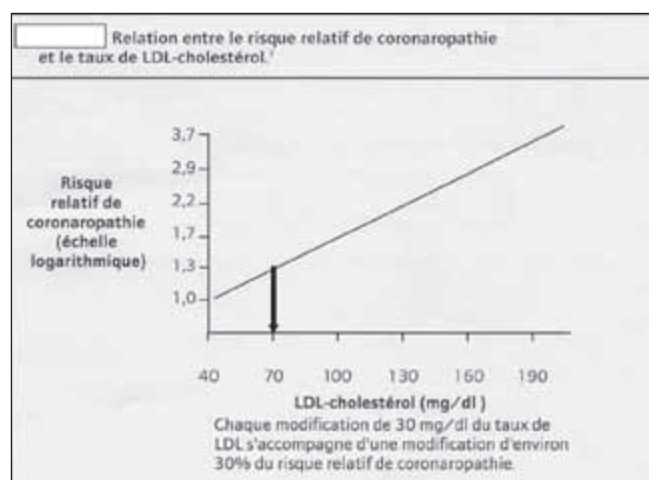


Figure 1 : Relation entre le risque relatif de coronaropathie et le taux de LDL. Un LDL de 70 mg/dl serait la cible «idéale» dans des situations à très haut risque.

Il a montré la relation entre la progression de l'athérosclérose mesurée par coronarographie et l'abaissement du LDL. Il a rappelé qu'en prévention primaire, comme en prévention secondaire, la réduction des événements coronariens était en relation directe avec l'abaissement de LDL.

Un abaissement du LDL-C de 30 mg/dl réduit les événements coronariens de 30%.

Des calculs théoriques estiment même que le risque d'évènements avoisine zéro si le LDL approche 30 mg/dl ! ...

Il a également bien décrit l'effet plus important sur les paramètres inflammatoires si le traitement est plus énergique, comme démontré dans l'étude **REVERSAL** de NISSEN ou dans l'étude **PROVE-IT** de CANNON.

Enfin, il s'est attardé sur les résultats récents de l'étude **A to Z**. Cette vaste étude s'est déroulée selon 2 schémas :

- La phase A (pour Agrastat versus héparine) a comparé 2 approches : HBPM (héparine de bas poids moléculaire) versus héparine non fractionnée dans la prévention des complications après un premier incident cardiaque.

- La phase Z (pour Zocor), a comparé 2 prises en charge différentes de l'hyperlipidémie, à savoir l'administration d'une statine à dose faible ou normale après un long délai, ou un traitement plus agressif dans les heures qui ont suivi l'incident cardiaque.

Pour mener cette étude, 4.497 patients hospitalisés dans 322 sites, à travers 41 pays, pour une douleur thoracique, ont reçu soit un placebo durant 4 mois, puis de la simvastatine à la dose de 20 mg par jour, soit d'emblée 40 mg de simvastatine pour une période de 1 mois avant de passer à un dosage double.

Le traitement agressif n'a causé qu'une diminution faible de 11% (14,4% vers 16,7%), soit 2,3% en chiffres absolus, de l'index composite primaire classique (morbi – mortalité cardiovasculaire), tandis que les objectifs secondaires (mortalité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque) étaient certes diminués, mais non significativement, ce qui est en contraste avec les études **MIRACL** et **PROVE-IT**.

L'abaissement moindre de la CRP (-17% vs -34% ou -33%) dans **A to Z** explique peut-être cet effet moins net (Table 1).

Dans une analyse post-hoc, les auteurs ont comparé les données obtenues entre le 4^{ème} et le 24^{ème} mois avec des résultats plus favorables pour le traitement agressif, puisqu'une régression de 25% des événements coronariens est notée.

Il faut remarquer que l'étude **A to Z** est la première étude qui montre un bénéfice significatif d'une dose haute versus une dose plus basse de la même statine.

Cependant, la fréquence élevée des réactions musculaires impose un monitoring attentif des complications tout au long d'un traitement avec 80 mg de simvastatine.

Table 1

COMPARAISON DE 3 ETUDES AVEC DOSES ELEVEES DE STATINES DANS LE SYNDROME CORONARIEN AIGU			
	A to Z	MIRACL	PROVE IT
	<i>Placebo pendant 4 mois, puis simvastatine 20 mg par jour versus simvastatine 40 mg pendant 1 mois, puis simvastatine 80 mg par jour</i>	<i>Placebo versus atorvastatine 80 mg par jour</i>	<i>Pravastatine 40 mg par jour versus atorvastatine 80 mg par jour</i>
Δ LDL	- 18%	- 47%	- 35%
CRP	- 17%	- 34%	- 33%
RRA (réduction du risque absolu)	2,3	3,6	2,9
RRR (réduction du risque relatif)	11	16	16

2. Des données cliniques récentes ont élargi substantiellement les types de patients qui pourraient être candidats au traitement par statines

En effet, davantage d'intérêt a été porté aux effets non lipidiques des statines et notamment à leurs effets potentiels sur l'inflammation. Les statines ont la propriété de réduire les taux de CRP, marqueur inflammatoire reconnu. Les statines peuvent également affecter l'équilibre des réactions immunitaires in vivo. Les statines diminuent, tant au niveau des cellules endothéliales, que des cellules musculaires lisses ou des macrophages, l'expression d'interleukines, de TNFα, d'endothéline, etc.

Dès lors, les statines ont été testées **dans une série de maladies inflammatoires non athéroscléreuses :**

- Les statines ont été essayées **dans la maladie d'Alzheimer** avec des effets modestes.
- Elles ont été testées chez la souris dans **l'arthrite induite par le collagène** et montrent dans ce modèle animal, une diminution de l'inflammation. Récemment, l'atorvastatine a réduit les scores d'inflammation dans **l'arthrite rhumatoïde** chez l'homme (Mc CAREY, Lancet 2004)
- La simvastatine a réduit également la gravité de **l'asthme allergique** chez un modèle de souris.
- Enfin, la simvastatine a été essayée dans la **sclérose en plaques** avec une réduction de l'expression des lymphocytes T et des marqueurs inflammatoires.

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE : NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE MULTIPLES

Le système endocannabinoïde a récemment émergé comme un régulateur-clé du métabolisme et de la balance énergétique.

Chez les patients obèses, l'augmentation de la prise alimentaire et l'accumulation de graisse sont associées avec une surrégulation permanente du système endocannabinoïde.

Le système endocannabinoïde est également déséquilibré par l'utilisation chronique de nicotine et joue un rôle dans la dépendance au tabac.

Le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) est un acteur pivot dans la régulation du système endocannabinoïde et le blocage de CB1 corrige le déséquilibre causé par la suractivation du système. Les essais cliniques récents, étudiant le blocage de CB1 sur l'abstinence du tabagisme ont montré que le rimonabant (20 mg) a doublé les chances d'arrêter le tabagisme et a réduit également la prise de poids liée à l'arrêt du tabac (Etude STRATUS).

Les résultats de l'étude **RIO** (Rimonabant In Obesity) **LIPID** et les résultats de l'étude **RIO EUROPE**, ont montré que le rimonabant 20 mg réduisait le poids et le périmètre ombilical, améliorait de manière importante le profil lipidique et glycémique et diminuait aussi le pourcentage des patients atteints d'un syndrome métabolique.

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

V. PAGOTTO
(Bologne, Italie)

Les endocannabinoïdes, en particulier l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol sont des lipides endogènes capables de se lier et d'activer les récepteurs CB1 et CB2. Ces récepteurs appartiennent à la famille des protéines G et ont été découverts dans les années 90, lorsqu'on investiguait le mode d'action de l'agent psychoactif du cannabis, le delta-9 tetrahydrocannabinol auquel il se lie avec une grande affinité (Fig 2).

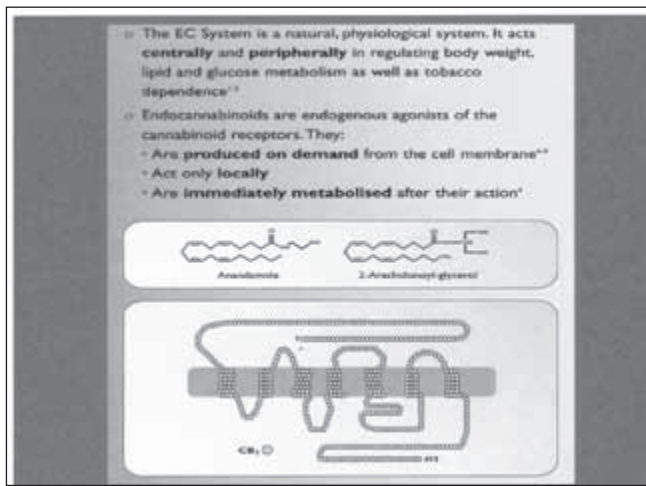


Figure 2 : Structure des endocannabinoïdes et des récepteurs aux endocannabinoïdes (CB1 et CB2)

Le CB1 est le plus répandu des récepteurs dans les tissus des mammifères avec la plus haute concentration dans certaines zones du cerveau, mais ils sont également présents dans beaucoup d'autres organes périphériques, notamment le tissu adipeux, le tube digestif, les voies aériennes, les organes sexuels et le système cardiovasculaire.

La stimulation du récepteur CB1 par ses agonistes, incluant les endocannabinoïdes conduit à l'inhibition de la libération de neuro-transmetteurs dans les neurones centraux et périphériques.

Les endocannabinoïdes sont synthétisés par remodelage des phospholipides membranaires, suivi par l'hydrolyse enzymatique des précurseurs lipidiques spécifiques.

Ceci signifie que les endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans les neurones avant leur libération mais sont plutôt libérés à la demande, immédiatement après leur synthèse de novo.

En d'autres mots, les niveaux de base des endocannabinoïdes sont à peine détectables comme ils sont produits seulement quand et où c'est nécessaire et aussitôt inactivés par des enzymes hydrolytiques.

Les endocannabinoïdes sont produits et les récepteurs CB1 stimulés en réponse à des stimuli de stress, pour rétablir l'homéostasie. C'est pourquoi, la stimulation des CB1 récepteurs est de courte durée, limitée à ces cellules ou à ces tissus qui ont été sujets à un stress ou à une lésion et normalement se termine dès que l'organisme a récupéré de cet état de déséquilibre transitoire. Cependant, certains états pathologiques chroniques conduisent à une surstimulation de longue durée de la synthèse d'endocannabinoïdes ou à une hypo-stimulation de leur dégradation.

Le système endocannabinoïde est présent dans le cerveau et dans les sites périphériques impliqués dans le contrôle de la balance énergétique du corps.

Au niveau du système nerveux, les récepteurs CB1 sont nécessaires pour induire la prise de nourriture. Quand

ils sont activés, ils stimulent la libération des médiateurs hypothalamiques anorexigènes et orexigènes comme la dopamine au niveau du nucleus accumbens et d'autres noyaux. Au niveau périphérique, l'activation de CB1 stimule la lipogénèse dans les adipocytes, tandis que les bloqueurs de CB1 stimulent la sécrétion d'adiponectine (Fig 3).

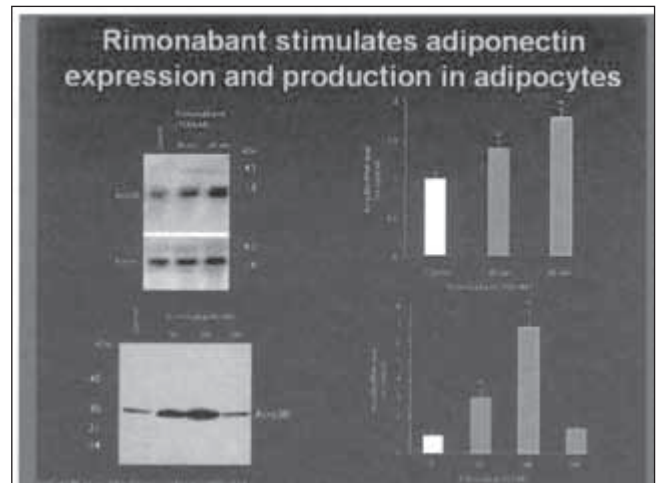


Figure 3 : Stimulation de l'adiponectine par le rimonabant.

En conclusion, le rimonabant, premier inhibiteur des récepteurs aux cannabinoïdes, a de multiples impacts favorables au niveau cérébral et au niveau périphérique (Fig 4).

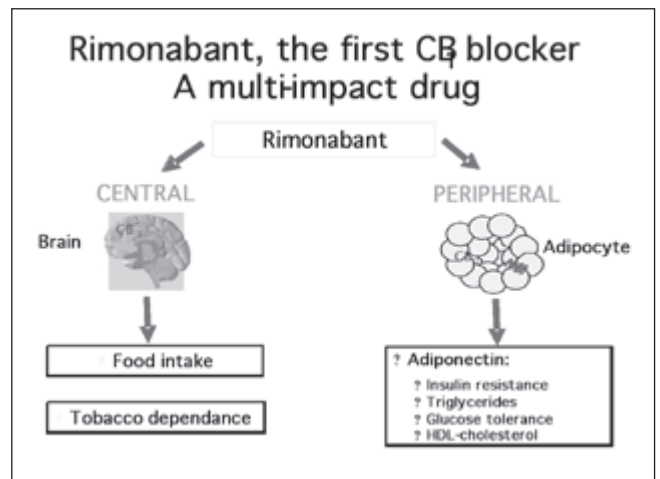


Figure 4 : Actions centrales et périphériques du rimonabant.

BLOCAGE DE CB1 DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES

J-P. DESPRES (Québec, Canada)
L. VAN GAAL (Anvers, Belgique)

J-P DESPRES a illustré les résultats de l'étude RIO-LIPIDS, qui a été réalisée avec le rimonabant. RIO-LIPIDS est une étude placebo-contrôlée, multinationale, multicentrique, randomisée en double aveugle qui a duré 1 an. Les critères d'inclusion étaient un BMI supé-

rieur à 27 et inférieur à 40, avec une dyslipidémie non traitée. Un total de 1.036 patients ont été inclus.

Le rimonabant 20 mg a induit une réduction significative à la fois du poids corporel (-6,9 kg) et du périmètre ombilical (-7,1 cm). La réduction était nettement plus importante que dans le groupe placebo ($p < 0.01$) (Fig 4).

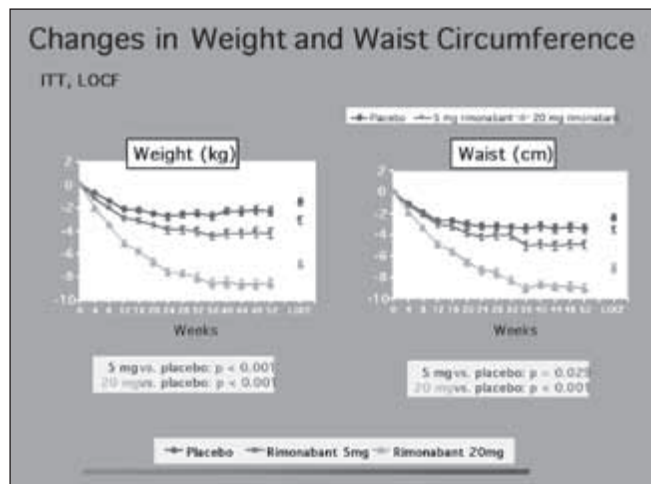


Figure 4 : Etude **RIO-LIPIDS** : effets du rimonabant sur le poids et le périmètre ombilical.

La perte substantielle de poids et de graisse abdominale a été accompagnée de l'amélioration significative du profil lipidique (réduction de triglycérides et augmentation du HDL) (Fig 5).

Quoique le rimonabant n'ait pas eu d'effet significatif sur le cholestérol ou sur le LDL, il a entraîné une modification de distribution des tailles de particules de LDL avec une diminution de la fraction des small dense LDL (-4,7%) et une augmentation du pourcentage des grosses particules de LDL (+6,3%) (Fig 6).

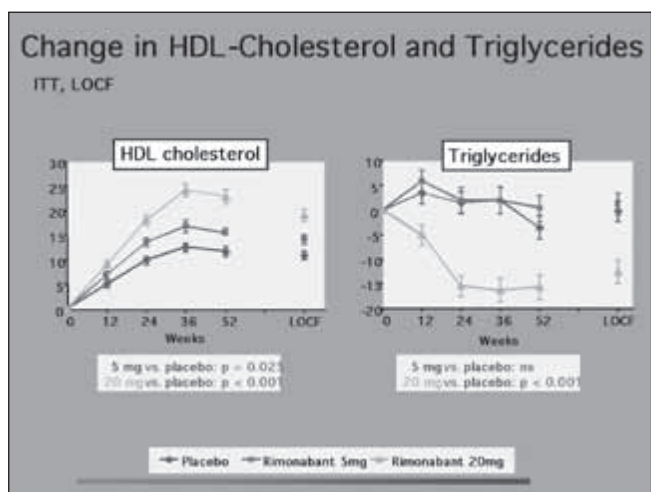


Figure 5 : Etude **RIO-LIPIDS** : effets du rimonabant sur le HDL et les TG

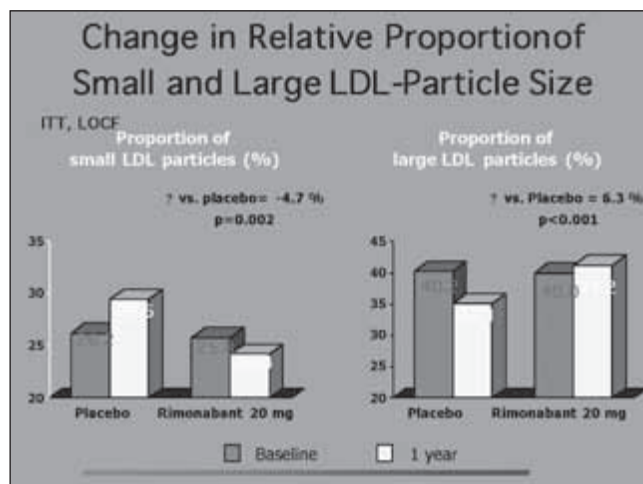


Figure 6 : Etude **RIO-LIPIDS** : effets du rimonabant sur les particules de LDL

De plus, comparé au placebo, le rimonabant 20 mg a induit une amélioration significative du taux de glucose et de la réponse à l'insuline après charge glycémique ($p < 0.001$). La prévalence du syndrome métabolique chez les patients **RIO-LIPIDS** est passée de 52,9% à 25,8% chez les patients traités par rimonabant. Par contre, le rimonabant (5 mg) avait un résultat identique à celui du placebo.

Il faut noter la très bonne tolérance du rimonabant.

L'étude **RIO-EUROPE** a été présentée par L. VAN GAAL. 1507 patients ont été inclus.

Les résultats sont tout à fait comparables à ceux du **RIO-LIPIDS**.

Il est particulièrement intéressant de noter les effets très favorables sur le HDL cholestérol (+9, 3%), dont l'augmentation n'était qu'en partie expliquée par la baisse de poids (+5,1%) (Fig 7).

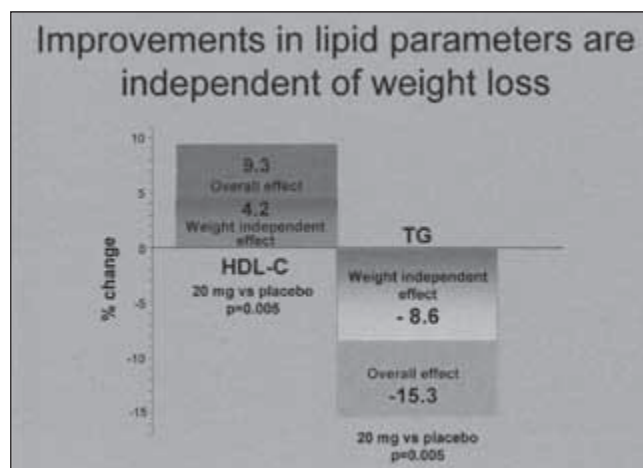


Figure 7 : Etude **RIO-EUROPE** : effets du rimonabant sur le HDL et sur les TG.

Ces résultats suggèrent que le rimonabant pourrait être utile dans le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients à haut risque atteints d'un syndrome métabolique, à travers ses effets marqués sur l'adiposité abdominale et sur les facteurs de risque qui y sont liés, ainsi que par son action sur le tabagisme.

RENOUVEAU DE L'ACIDE NICOTINIQUE DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES - NOUVELLE PRESENTATION GALENIQUE : Extended Release Niacin (ER Niacin)

(D'après le symposium Merck sur le Niaspan, Rome, 30 sept 2004 et l'article :
«Extension release Niacin for modifying the lipoprotein profile»
J.R. GUYTON – *Expert. Opin. Pharmacotherapy* 2004 - 5 : 1385-1398)

J. DUCOBU (CHU Tivoli)

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires restent la cause la plus fréquente de décès dans les pays occidentaux. La persistance de ce fléau souligne la nécessité de trouver des stratégies plus efficaces pour réduire le risque.

Les consensus internationaux ont depuis longtemps reconnu le rôle néfaste du LDL et ont ciblé l'abaissement du LDL comme cible prioritaire.

De nombreuses études contrôlées randomisées, ont montré que les statines (les agents les plus efficaces pour réduire le LDL) diminuent la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de 20 à 40% par rapport au placebo.

Dès lors, chez les patients qui reçoivent des statines, le niveau de risque se situe entre 60 à 80% du risque observé dans le groupe placebo (Fig 1). Pour expliquer cet important risque résiduel, on peut invoquer les anomalies lipidiques qui persistent car elles sont peu modifiées par les statines. Citons entre autres l'abaissement du HDL, l'élévation des triglycérides, l'élévation des LDL petites et denses, l'élévation de la Lp(a), Chacune de ces anomalies est associée avec un risque accru de maladies cardiovasculaires

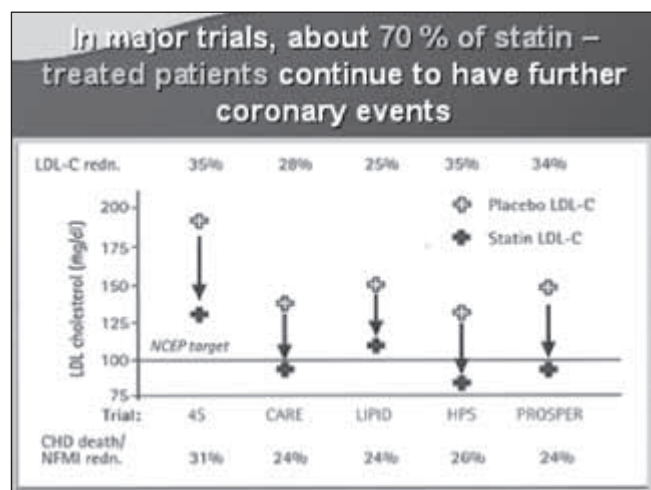


Figure 1 : Risque résiduel chez les patients traités par statine dans les grandes études cliniques.

En particulier, un taux bas de HDL est un facteur prédictif d'évènements coronariens aussi puissant que le taux élevé de LDL. De plus en plus, les guidelines s'intéressent à la correction du HDL bas. Parmi les médi-

caments utilisés dans les dyslipidémies, les fibrates et l'acide nicotinique ont l'effet le plus important pour élever le HDL.

L'acide nicotinique fait partie du groupe des vitamines B. L'acide nicotinique est trouvé dans le foie, la viande rouge, le poisson, les céréales, les noix et les légumes. En tant que vitamine, la dose d'acide nicotinique recommandée est de l'ordre de 14 à 16 mg/j.

Cependant, quand il est utilisé à des doses mille fois supérieures (en grammes), l'acide nicotinique réduit le taux de cholestérol et agit sur les autres lipides.

Galénique et Métabolisme

Cependant, l'observance du patient au traitement par l'acide nicotinique est limitée par ses effets secondaires, en particulier les effets cutanés, hépatiques et gastro-intestinaux.

Avec l'acide nicotinique naturel, aussi appelé Immediate Release Acide Nicotinique ou IR Niacin, le flush cutané est l'effet principal observé qui affecte pratiquement tous les patients. Ce flush entraîne des arrêts de traitement chez 10 à 50% des patients.

D'autres préparations appelées Sustained Release Acide Nicotinique ou SR-Niacin, ont été développées pour atténuer les effets cutanés associés avec l'acide nicotinique IR. Avec SR-Niacin, le flush est réduit de 18 à 50%. Cependant, les formulations SR sont moins efficaces sur l'élévation du HDL et surtout produisent plus d'effets gastro-intestinaux et en particulier hépatiques. Dans les cas les plus sévères, des hépatites fulminantes, une encéphalopathie hépatique et même des décès ont été rapportés. L'hépatotoxicité peut aussi être un effet sérieux mais rare de la forme IR, utilisée à hautes doses, plus de 3 gr par jour.

Une nouvelle formulation galénique appelée Extended Release Niacin ou ER Niacin vient d'être produite. Elle a été développée pour réduire le flush associé à la formulation IR et pour éviter l'hépatotoxicité associée avec formulation SR.

La tablette d'acide nicotinique ER consiste en acide nicotinique enrobé dans un hydrogel, ce qui produit

une dissolution durant 8 à 12 heures. 60 à 80% de la forme ER sont absorbés par le tube digestif.

La pharmacocinétique de l'acide nicotinique est compliquée. Il existe 2 voies compétitives de métabolisation de l'acide nicotinique : une voie de basse affinité et de haute capacité et une voie de haute affinité et de basse capacité (Fig 2).

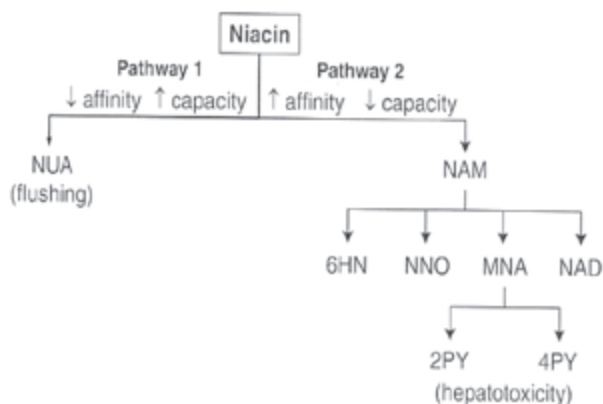


Figure 2 : Métabolisme de l'acide nicotinique.

Voie 1 : basse affinité et haute capacité → risque de flush.

Voie 2 : haute affinité et basse capacité → risque d'hépatotoxicité.

- NUA : Acide Nicotinique.

- NAM : Nicotinamide

- MNA : N-méthyl nicotinamide

- 2PY et 4PY : composés hépatotoxiques.

Dans la première voie, l'acide nicotinique subit une conjugaison avec la glycine pour former l'acide nicotinique.

Dans la seconde voie, l'acide nicotinique subit une série de réactions d'oxydoréduction pour former du nicotinamide et puis des métabolites des pyrimidines. Ces 2 voies peuvent expliquer les différences de toxicité et de tolérance des différentes formules d'acide nicotinique. Le métabolisme par la voie conjuguée est associé avec le flushing, tandis que la voie oxydative est liée à l'hépatotoxicité. La forme IR Niacin est rapidement absorbée et sature la voie oxydative de basse capacité (voie 2). Donc une majorité de la dose administrée subit la conjugaison, ce qui va causer plus de flushing (voie 1). Au contraire, les formes SR sont métabolisées de manière plus importante via la voie oxydative, qui peut expliquer l'hépatotoxicité observée dans les formulations SR. Par contre, l'acide nicotinique ER a des caractéristiques de dissolution qui sont intermédiaires entre les formulations IR et SR, ceci entraîne un métabolisme partagé entre les voies de conjugaison et d'oxydation et donc un profil plus favorable.

Mécanismes d'action :

Depuis longtemps, l'acide nicotinique est connu pour diminuer la lipolyse dans les adipocytes, réduisant ainsi la production d'acides gras libres et secondairement la synthèse de VLDL par le foie. Pourtant, ces effets importants pourraient ne pas être associés de manière aussi simpliste.

En fait, l'acide nicotinique agit sur plusieurs sites impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines et intervient dans diverses étapes de l'athérogénèse. Les chiffres de la figure 3 renvoient à ces mécanismes.

L'acide nicotinique (1) inhibe directement l'enzyme diacylglycéril acyl synthétase (DGAT2), qui constitue l'étape essentielle de la synthèse des triglycérides dans le foie; (2) inhibe la formation d'acyl CoA (fatty acid) à partir d'acétyl CoA; (3) bloque la captation de la particule de HDL par le récepteur catabolique, ce qui prolonge l'effet du HDL dans le Reverse Cholesterol Transport; (4) réagit avec un récepteur adipocytaire (HM74), qui inactive la lipase hormono sensible (HSL) et inhibe ainsi la lipolyse et réduit la production d'acides gras libres (FFA); (5) prévient l'oxydation des LDL; (6) réduit des molécules d'adhésion (VCAM-1) et des cytokines attractives de lymphocytes (MCP-1); (7) induit l'expression de prostaglandine D2.

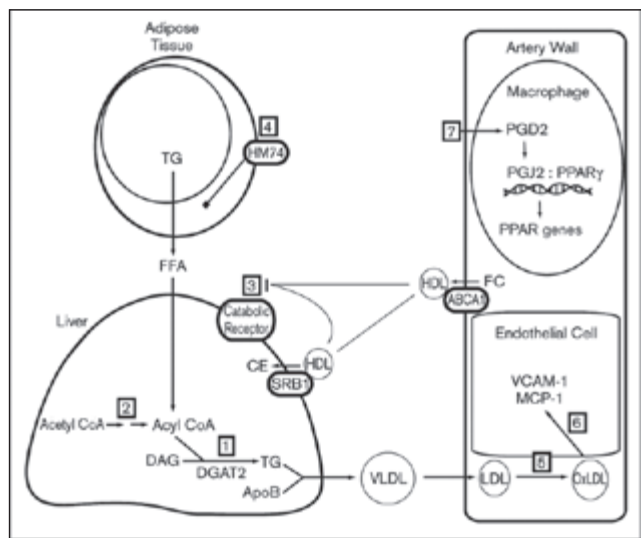


Figure 3 : Modes d'action de l'acide nicotinique.

Effets non lipidiques ou pléiotropes de l'acide nicotinique

L'acide nicotinique diminue l'oxydation des LDL en réduisant le nombre de particules de LDL petites et denses. De plus, l'acide nicotinique réduit le fibrinogène et améliore la fonction endothéliale. Cependant, l'acide nicotinique accroît l'homocystéine.

Etudes sur les lipoprotéines

La table 1 résume les effets de l'acide nicotinique sur les paramètres lipidiques dans 5 études.

La plupart montrent une réduction du LDL de 14 à 20%, des triglycérides de 14 à 44%, de la Lp(a) de 16 à 40% et une augmentation du HDL de 10 à 30% selon la dose utilisée avec un plateau d'effets au-dessus de 2.500 mg/jour (Fig 4). Il faut noter que dans chaque étude, les LDL petites et denses étaient réduites.

L'étude de **KNOPP** a comparé la Niacin ER et la Niacin IR et n'a pas montré de différence d'efficacité

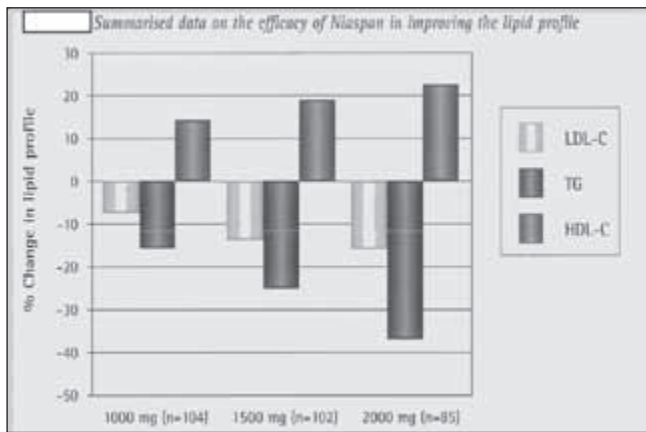


Figure 4 : Effets de l'acide nicotinique sur les LDL, les TG et le HDL, en fonction de la dose.

Dans l'étude de GUYTON, le gemfibrozil a été comparé à la Niacin ER chez 173 patients avec un HDL bas. Le HDL est monté de 26% avec l'acide nicotinique ER 2.000 mg/j au lieu d'une augmentation de 13% avec le gemfibrozil. Par contre, les triglycérides ont baissé de 41% avec le gemfibrozil, mais seulement de 30% avec l'acide nicotinique ER. La Lp(a) est diminué de 20% par l'acide nicotinique ER alors qu'il n'y a pas d'effet dans l'autre bras (Fig 5).

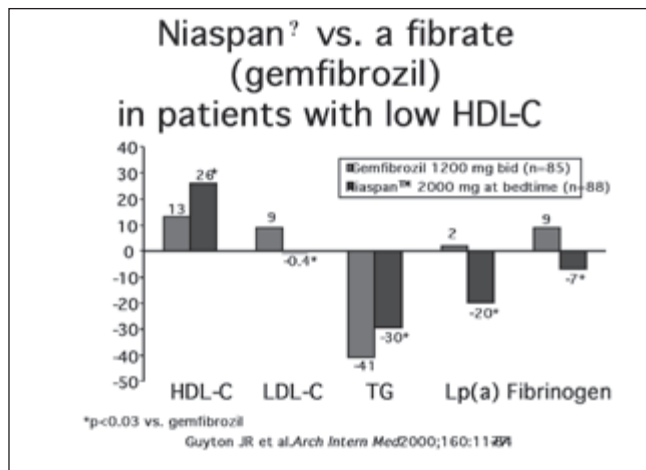


Figure 5 : Comparaison des effets de l'acide nicotinique ER et du gemfibrozil.

La combinaison d'acide nicotinique et de statines est complémentaire.

L'addition de Niacin ER 1.000 mg/j entraîne une augmentation supplémentaire du HDL de 23% et une réduction additionnelle du LDL de 8%, par rapport à la statine seule.

Toutes les études ont retrouvé cette synergie avec les diverses statines.

Une préparation combinant dans la même gélule Niacin ER et Lovastatine (Advicor) a été fabriquée aux USA. Elle entraîne, une réduction du LDL de 45%, des triglycérides de 42%, de la Lp(a) de 25% avec une élévation du HDL de 41% (Fig 6).

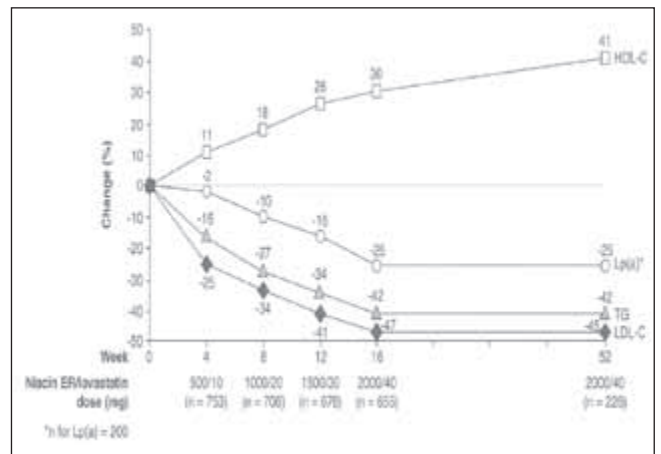


Figure 6 : Effets de la combinaison de Niacin ER et de lovastatin sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose.

Etudes sur les évènements cliniques (Table 2)

Bien qu'il n'y ait pas d'étude avec « endpoints cliniques » avec la Niacin ER, l'acide nicotinique a été étudiée dans de nombreuses études : 2 études cliniques proprement dites : l'étude Coronary Drug Project (CDP) et l'étude de Stockholm IHD et 5 études angiographiques : les études CLAS, UCSF-SCOR, HARD, FATS et HATS.

L'étude HATS a randomisé 160 patients coronariens avec des taux bas de HDL en 4 bras : soit de l'acide nicotinique et de la simvastatine, soit des vitamines anti-oxydantes, soit de l'acide nicotinique, de la simvastatine et des vitamines anti-oxydantes, soit un placebo. La dose moyenne quotidienne de l'acide nicotinique était de 2.500 mg et celle de simvastatine de 13 mg. Après 3 ans de traitement, la sténose moyenne des artères coronaires proximales s'est accrue de 3,9% dans le groupe placebo, alors qu'elle a diminué de 0,4% dans le groupe acide nicotinique et simvastatine seuls (Fig 7).

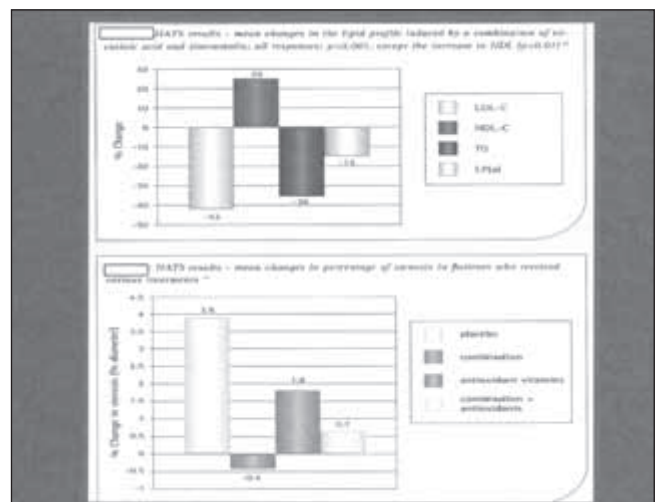


Figure 7 : Etude HATS (HDL – Atherosclerosis Treatment Study) Partie supérieure : effets sur les lipides. Partie inférieure : effets sur la sténose coronarienne de la combinaison de statine et d'acide nicotinique.

Dans une analyse qui incluait tous les patients, l'objectif clinique combiné (morts coronaires, infarctus du myocarde, AVC ou revascularisation) était réduit de 60%

dans le groupe acide nicotinique et simvastatine comparé au placebo.

Le bénéfice du traitement par l'acide nicotinique dans les maladies athéroscléreuses est basé sur des preuves consistantes. La monothérapie par acide nicotinique est associée à une réduction de 25% de récurrence d'infarctus du myocarde et une réduction de 11% de la mortalité totale (CDP). Les résultats de l'étude **FATS** et de l'étude **HATS** suggèrent que l'usage combiné d'acide nicotinique et de statines pourrait entraîner de plus grandes réductions des événements cliniques que celles observées avec chacun de ces agents seuls.

Sécurité et tolérance de Niacin ER

Le flush est l'effet secondaire le plus souvent observé avec Niacin ER, mais il est moins souvent observé avec la Niacin IR (Fig 8). Il est lié à la libération de prostaglandines D2 à partir de la peau et caractérisé par une vasodilatation cutanée, une sensation de chaleur, un érythème au niveau de la face, du cou et du tronc.

Dans plusieurs études, 68 à 88% des patients ont rapporté au moins 1 épisode de flushing. La plupart des événements surviennent durant la première semaine, au moment où la dose est titrée vers le haut, suggérant que la tolérance au flushing se développe précocement. En dehors du fait qu'il faut augmenter la dose progressivement, d'autres moyens peuvent être utilisés, par exemple en prenant l'acide nicotinique au coucher avec un repas pauvre en graisses. Les alcools et les épices doivent être évités. Il est également conseillé de prendre l'aspirine, 325 mg par jour ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.

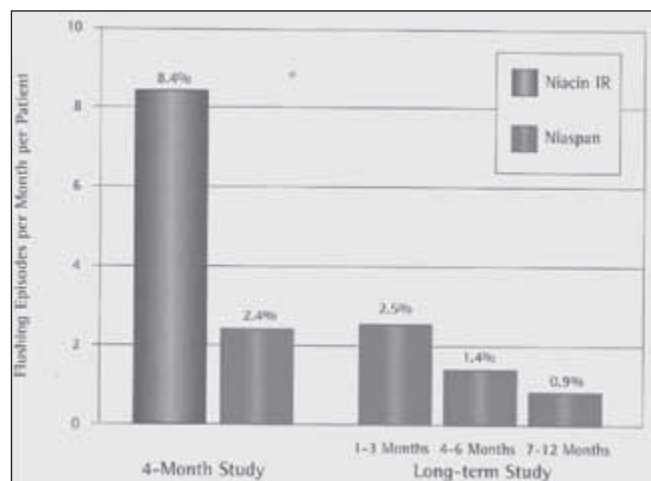


Figure 8 : Episodes de flushing en comparant Niacin IR (à gauche) versus Niacin ER (ou Niaspan) (à droite).

- Les effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales sont décrits mais pas plus fréquemment qu'avec le placebo.
- Les effets hépatiques avec Niacin ER sont semblables à ceux observés avec l'acide nicotinique IR. Notamment dans une étude comparative à la dose de 1500 mg par jour, l'augmentation moyenne des GOT était de 4,4% avec l'acide nicotinique ER et 5,2% avec l'acide nicotinique IR, mais aucune hépatotoxicité grave n'a été observée avec Niacin ER. Cependant, puisqu'une hépatotoxicité sérieuse a été observée avec les autres for-

mulations IR et SR, la fonction hépatique devrait être monitorisée toutes les 6 à 12 semaines durant la première année de traitement et puis tous les 6 mois. Si les transaminases dépassent 3 fois la normale et si ces élévations sont associées avec des nausées, de la fièvre et des malaises, l'acide nicotinique ER devrait être arrêté.

- Les effets sur la glycémie : plusieurs études ont montré que l'acide nicotinique pouvait être utilisé chez le diabétique. Dans plusieurs études, l'hémoglobine glycosylée ne change pas sur une période de 1 an, mais l'acide nicotinique doit être utilisée avec les précautions d'usage chez les patients diabétiques, la glycémie et l'HbA1C devant être monitorisés régulièrement.
- L'hyperuricémie et la goutte : dans les études contrôlées, l'acide nicotinique ER a produit des élévations de moins de 11% de l'acide urique. L'augmentation moyenne était plus petite avec l'acide nicotinique ER qu'avec l'acide nicotinique IR à la dose de 1500 mg par jour.

EN CONCLUSION

La forme «Extended Release» de l'acide nicotinique ER est efficace pour traiter toutes les anomalies lipidiques associées aux maladies cardiovasculaires : il augmente le HDL, diminue les triglycérides, diminue le LDL et favorise la transition des small denses LDL vers des particules plus larges et plus légères, et de plus il abaisse la Lp(a). Ces effets favorables sont maintenus tout le long du traitement. La Niacin ER (1 fois par jour) est aussi efficace que la Niacin IR (3 fois par jour). De plus, la Niacin ER produit des effets complémentaires favorables quand utilisée avec les statines. L'acide nicotinique ER devrait être utilisée en combinaison avec les statines quand l'effet hypocholestérolémiant des statines est inadéquat. Il ne devrait être utilisé en monothérapie, que chez les patients qui ne tolèrent pas les statines.

Le traitement avec Niacin ER est sûr et généralement bien toléré. Le flushing est l'effet secondaire le plus fréquent, même s'il survient moins qu'avec les autres formulations, en raison probablement de ses caractéristiques de dissolution plus lente. Le risque d'hépatotoxicité est modéré mais implique une surveillance biologique régulière.

La Niacin ER n'a pas été évaluée dans des études analysant les événements cliniques, mais les études avec les autres formulations montrent que l'acide nicotinique, soit seul, soit en combinaison, améliore les événements angiographiques et les événements cliniques chez les patients coronariens.

La Niacin ER représente donc une option thérapeutique importante pour les patients à risque avec des taux bas de HDL, de même que chez les patients avec une dyslipidémie mixte (HDL bas, triglycérides élevés et small, dense, LDL). Cependant, la place respective de l'acide nicotinique et des fibrates pour corriger un HDL bas, n'est pas établie.

L'acide nicotinique sous la forme ER représente une avancée significative dans le traitement de la dyslipidémie. Il sera commercialisé en Belgique sous le nom de Niaspan.

Table 1

EFFICACITE DE L'ACIDE NICOTINIQUE SUR LES PARAMETRES LIPIDIQUES									
Etude	Structure de l'étude	Patients	Dose d'acide nicotinique ER	Changement moyen à partir de la ligne de base (%)					Lp(a)
				Chol	LDL-C	HDL	TG		
MORGAN	12 semaines, randomisée, double aveugle, placebo-contrôlée, multicentrique	122 HC primaire	1000	-4	-6	+17	-21	-7	
				-10	-14	+23	-29	-16	
				+2	0	+4	+3	+1	
CAPUZZI	96 semaines, ouverte, multicentrique,	517 HC primaire	1000-3000	-13	-20	+28	-28	-40	
KNOPP	8 semaines, randomisée, double aveugle, placebo-contrôlée, multicentrique	223 HC primaire	Niacin IR 1500	-6	-10	+18	-14	-17	
				-8	-12	+19	-17	-10	
				+1	+1	0	+6	0	
GUYTON	19 semaines, randomisée, double aveugle, multicentrique	173 avec HDL bas	1000	-	+2	+14	-16	-1	
					+1	+21	-26	-7	
					-1	+26	-30	-20	
					+19	+12 à +14	-41	+2 à +10	
GOLDBERG	25 semaines, randomisée, placebo-contrôlée, multicentrique	131 HC primaire	500	-	-3	+10	-5	-12	
					-5	+15	-11	-24	
					-12	+22	-28	-26	
					-16	+26	-35	-3 to -5	
					-1 à -2	+30	-39		
			3000		-21	+30	-44		
			Placebo		0 à -2	+1 à +5	+16 à -5		

HC : Hypercholestérolémie.

Table 2

ETUDES CLINIQUES SUR LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES			
ETUDES	PATIENTS	TRAITEMENT	DECOUVERTES PRINCIPALES
CDP	Antécédents d'infarctus myocardique et hypercholestérolémie	Niacin IR versus placebo (6.2 ans)	Diminution de l'infarctus du myocarde de 27% (p < 0.05) Diminution de la mortalité totale 11% sur 15 ans (p = 0.0004)
STOCKHOLM IHD	Antécédents d'infarctus myocardique	Niacin IR plus clofibrate vs pas de traitement (5 ans)	Diminution de la mortalité totale de 26% (p < 0.05), diminution de la mortalité coronaire de 36% (p < 0.01)
GLAS	Antécédents au pontages et hypercholestérolémie	Niacin IR plus colestipol vs placebo (2 – 4 ans)	Les patients traités plus activement n'avaient pas de progression de lésion coronaire et certaines avaient une régression (p = 0.02)
UCSF-SCOR	Hypercholestérolémie familiale hétérozygote	Niacin IR plus colestipol + lovastatin 40-60 mg/j vs placebo + colestipol par petites doses (2 ans)	Régression moyenne des lésions coronaires dans le groupe traité intensivement vs progression dans le groupe contrôle (p = 0.039)
HARP	Maladie coronarienne	Traitement progressif avec pravastatine, Niacin SR, cholestyramine et gemfibrozil vs placebo (2.5)	Pas d'effet sur le diamètre coronaire moyen minimum, tendance à avoir moins d'évènements coronaires (14 vs 21% ; p = 0.19)
FATS	Elévation de l'Apo-B et antécédents familiaux de maladie coronarienne	Niacin IR + colestipol versus lovastatin + colestipol vs placebo (2.5 ans)	Régression angiographique des lésions coronaires dans le groupe traité intensivement vs progression dans le groupe contrôle (p < 0.03), réduction des évènements cliniques de 80% (p < 0.05)
HATS	Maladie coronarienne et HDL bas	Niacin SR et IR + simvastatine + vitamines anti-oxydantes vs placebo	Régression angiographique des lésions coronaires dans le groupe traité par la combinaison Niacin-statine (p < 0.001). Réduction des évènements cliniques de 60% (p = 0.02)

CDP : Coronary Drug Project

CLAS : Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study

FATS : Familial Atherosclerosis Treatment Study

HARP : Harvard Atherosclerosis Reversibility Project;

HATS : HDL-Atherosclerosis Treatment Study

STOCKHOLM IHD : Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study

UCSF-SCOR : University of California, San Francisco, Atherosclerosis Specialized Center of Search Intervention Trial

BIBLIOGRAPHIE

- BLANKENHORN DH, NESSIM SA, JOHNSON RL, SANMARCO ME, AZEN SP, CASHIN-HEMPHILL I : Beneficial effects of combined colestipol Niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* (1987) 257 : 3233-3240.
- BROWN BG, ALBERS JJ, FISHER LD 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 : 1289-1298
- 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. .
- CANNER PL, BERGE KG, WENGER NK et al : for the Coronary Drug Project Research Group : Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients : long-term benefit with Niacin. *J. Am. Coll. Cardiol* (1986) 8 : 1245-1255.
- CAPUZZI DM, GUYTON JR, MORGAN JM et al : Efficacy and safety of an extended-release Niacin (Niaspan) : a long-term study. *Am. J. Cardiol* (1998) 82 : 74U-81U.
- 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 : 405-418.
- CASHIN-HEMPHILL L, MACK WJ, POGODA JM, SANMARCO ME, AZEN SP, BLANKENHORN DH : Beneficial effects of colestipol-Niacin on coronary atherosclerosis : a 4-years follow-up. *JAMA* (1990) 264 : 3013-3017.
- CDP : The coronary drug project research group : Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA* (1975) 231 : 360-381.
- GANJI SH, KAMANNA VS, KASHYAP ML : Niacin and cholesterol : role in cardiovascular disease (review). *J. Nutr. Biochem.* (2003) 14 : 298-305.
- GOLDBERG A, ALAGONA P Jr, CAPUZZI DM et al : Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of nicacin in the management of hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol* (2000) : 85 : 1100-1105.
- GUYTON JR, «Extentin release Niacin for modifying lipoprotein profile» *Exp. opin. Pharmacology* (2004) 5:1385-1390.
- GUYTON JR, BLAZING MA, HAGAR J et al : for the Niaspan-Gemfibrozil Study Group : Extended-release Niacin versus gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch. Intern. Med* (2000) 160 : 1177-1184
- JIN FY, KAMANNA VS, KASHYAP ML : Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells : implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1997) 17 : 2020-2028.
- KAMANNA VS, KASHYAP ML : Mechanism of action of Niacin on lipoprotein metabolism. *Curr. Atheroscler. Rep.* (2000) 2 : 36-46.
- KANE JP, MALLOY MJ, PORTS TA, PHILLIPS NR, DIEHL JC, HAVEL RJ : Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* (1990) 264 : 3007-3012.
- KNOPP RH, ALAGONA P, DAVIDSON M et al : Equivalent efficacy of a time-release form of Niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain Niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* (1998) 47: 1097-1104.
- LORENZEN A, STANNEK C, LANG H, ANDRIANOV V, KALVINSH I, SCHWABE U : Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol. Pharmacol.* (2001) 59 : 349-357.
- MEYERS CD, KAMANA VS, KASHYAP ML : Niacin therapy in atherosclerosis. *Cur. Opin. in Lipodology* (2004) 15:659-665.
- MORGAN JM, CAPUZZI DM, GUYTON JR et al : Treatment effect of Niaspan, a controlled-release Niacin, in patients with hypercholesterolemia : a placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther* (1996) 1 : 195-202.
- PIEPHO RW : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.* (2000) 86 (Suppl. 12A): 35L-40L.
- SACKS FM, PASTERNAK RC, GIBSON CM, ROSNER B, STONE PH : for the Harvard Atherosclerosis Reversibility (HARP) Group : effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet* (1994) 344 : 1182-1186.
- TUNARU S, KERO J, SCHAUB A et al : PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med* (2003) : 352 – 355.

COMPARAISON DES CRITERES LIPIDIQUES DANS LES DIFFERENTES DEFINITIONS DU SYNDROME METABOLIQUE

F.H. LUYCKX (1), A.J. SCHEEN (2)

(1) Département de Biologie clinique et (2) Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

Le syndrome métabolique représente un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Sa prévalence est en forte augmentation suite à la véritable épidémie d'obésité et de diabète de type 2 à laquelle est confronté le monde industrialisé^(1,2). Dans la description originale de Reaven en 1988⁽⁶⁾, le syndrome X comprenait une constellation d'anomalies attribuées à l'insulinorésistance et/ou à l'hyperinsulinémie compensatoire secondaire : un excès pondéral, une diminution de la tolérance au glucose, une hypertriglycéridémie, un abaissement du taux de cholestérol HDL et une hypertension artérielle. Depuis lors, plusieurs définitions ont été proposées pour cerner le syndrome métabolique, syndrome dans lequel la dyslipidémie occupe une place essentielle⁽³⁻⁵⁾. Cette dyslipidémie, si elle est systématiquement prise en compte, repose cependant sur des critères variables. Le but de cet article est de com-

parer les critères lipidiques retenus dans les principales définitions proposées, en particulier dans les définitions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)^(7,8), du National Cholesterol Education Program –ATP III américain^(9,10) et du Groupe Européen d'Etude de l'Insulinorésistance (EGIR)⁽¹¹⁾.

DEFINITION DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (1998-1999)

Dans la définition actuellement retenue par l'OMS (7,8), un sujet est porteur d'un syndrome métabolique lorsqu'il présente une diminution de tolérance au glucose (pouvant aller jusqu'au diabète avéré) ou un hyperinsulinisme (évalué à jeun, marqueur d'une insulinorésistance) et au moins deux des anomalies suivantes

(Table 1):

Table 1 : Comparaison des critères retenus dans les trois principales définitions du syndrome métabolique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 1998-99), le National Cholesterol Education Program (NCEP-III 2001) et le Groupe Européen d'Etude de l'Insulinorésistance (EGIR 2002) (adapté de la référence 5).

Critère	OMS 1998-99	NCEP-III 2001-2002	EGIR 2002
Insulinémie à jeun	> quartile supérieur	non	> quartile supérieur
Obésité	IMC > 30 kg/m ²	non	non
Morphotype	T/H > 0,90 H	TT > 102 cm H	TT > 94 cm H
	T/H > 0,85 F	TT > 88 cm F	TT > 80 cm F
Pression artérielle	> 140/90 mm Hg(*)	> 130/85 mm Hg	> 140/90 mm Hg
Glycémie à jeun	> 110 mg/dl (**)	> 110 mg/dl	> 110 mg/dl
Triglycérides	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 180 mg/dl
Cholestérol HDL	< 35 mg/dl H	< 40 mg/dl H	< 40 mg/dl H
	< 40 mg/dl F	< 50 mg/dl F	< 40 mg/dl F
Microalbuminurie	oui	non	non

(*) > 160/90 dans la première version de 1998, puis > 140/90 dans la version finale de 1999

(**) et/ou > 140 mg/dl à 2 heures d'une hyperglycémie provoquée orale dans la définition de l'OMS

T/H : rapport tour de taille sur tour de hanches TT : tour de taille H : Homme F : Femme

- 1) Une obésité centrale : définie par un indice de masse corporelle augmenté (IMC > 30 kg/m²) ou un rapport tour de taille sur tour de hanches élevé (> 0,90 chez l'homme, > 0,85 chez la femme)
- 2) Une hypertension artérielle : définie par l'existence d'un traitement antihypertenseur et/ou d'une pression artérielle élevée, c'est-à-dire > 140 mm Hg pour la pression systolique ou > 90 mm Hg pour la pression diastolique (8)
- 3) Une dyslipidémie : définie comme un taux accru de triglycérides (> 150 mg/dl ou 1,68 mmol/l à jeun) et/ou un taux abaissé de cholestérol HDL (< 35 mg/dl ou 0,90 mmol/l chez l'homme, < 40 mg/dl ou 1,04 mmol/l chez la femme)
- 4) Une microalbuminurie, définie par une excrétion urinaire d'albumine > 20 µg/minute ou > 30 mg/g de créatinine (8).

DEFINITION DU NCEP - ATP III AMERICAIN (2001)

Dans sa version de 2001, le panel d'experts du "National Cholesterol Education Program" américain a reconnu le syndrome métabolique comme un facteur de risque cardio-vasculaire à part entière^(9,10). Selon la définition retenue par ce comité d'experts, un individu est porteur de ce syndrome lorsqu'il présente au moins trois des cinq facteurs de risque suivants (Tableau 1) :

- 1) Une obésité abdominale estimée par une circonférence de la taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
- 2) Une élévation des triglycérides à jeun > 150 mg/dl ou 1,68 mmol/l
- 3) Une diminution du cholestérol HDL < 40 mg/dl ou 1,04 mmol/l chez l'homme et < 50 mg/dl ou 1,29 mmol/l chez la femme
- 4) Une augmentation de la pression artérielle > 130/> 85 mm Hg
- 5) Une élévation de la glycémie à jeun > 110 mg/dl ou 6,11 mmol/l.

Cette définition, plus pragmatique en ce sens qu'elle évite la mesure systématique de l'insulinémie et de la microalbuminurie, est celle qui fut adoptée par la Task Force Européenne de lutte contre l'athérosclérose en 2003⁽¹²⁾ et celle retenue également dans le récent rapport du National Heart, Lung, and Blood Institute et de l'American Heart Association⁽¹³⁾, ce qui lui donne bien évidemment une légitimité grandissante.

L'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) a proposé une alternative sous forme de compromis en publiant une liste de critères du syndrome métabolique hydride parmi ceux proposés par l'OMS et par le NCEP-ATP III : IMC > 25 kg/m², pression artérielle > 130/85 mm Hg, triglycérides > 150 mg/dl (1,69 mmol/l), HDL cholestérol < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) chez l'homme et < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) chez la femme, glycémie à jeun entre 110 et 126 mg/dl (6,1 – 7,0 mmol/l) ou glycémie 2 heures après une charge orale en glucose (HGPO) > 140 mg/dl (7,8 mmol/l)⁽¹⁴⁾. Cependant, ce groupe ne spécifie pas le nombre de critères qu'un individu doit remplir pour être déclaré porteur du syndrome, ce qui rend cette tentative de définition difficilement opérationnelle en pratique⁽¹³⁾. Cette proposition hybride rend cependant bien compte du malaise existant parmi le corps médical quant à la définition du syndrome métabolique à privilégier parmi celles de l'OMS^(7,8) et celle du NCEP-ATP III^(9,10).

DEFINITION DU GROUPE EUROPEEN D'ETUDE DE L'INSULINORESISTANCE EGIR (2002)

Le groupe EGIR a publié une proposition de définition du syndrome métabolique⁽¹¹⁾ qui se distingue des deux définitions de l'OMS^(7,8) et du NCEP-ATP III^(9,10). Limitant la définition aux sujets non diabétiques, le groupe EGIR propose de considérer qu'un individu est porteur du syndrome métabolique lorsqu'il présente une hyperinsulinémie à jeun (au-dessus du quartile supérieur d'une

population normale) et au moins deux des anomalies suivantes (Tableau 1) :

- 1) Une obésité centrale : définie par une circonférence de la taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme
- 2) Une hyperglycémie : définie à jeun par une concentration plasmatique > 110 mg/dl ou 6,11 mmol/l
- 3) Une hypertension artérielle : définie par une pression systolique > 140 mm Hg et/ou une pression diastolique > 90 mm Hg, ou un traitement antihypertenseur
- 4) Une dyslipidémie : définie par une hypertriglycémie > 180 mg/dl ou 2,02 mmol/l et/ou une concentration de cholestérol HDL < 40 mg/dl ou 1,04 mmol/l, ou un traitement hypolipidémiant.

DISCUSSION

Les différentes définitions proposées se distinguent fondamentalement par la place attribuée à un marqueur indirect de l'insulinorésistance, à savoir la mesure de l'insulinémie à jeun. Si ce critère est retenu en priorité dans les définitions proposées par l'OMS^(7,8) et par le groupe EGIR⁽¹¹⁾, il n'est pas pris en considération dans les définitions défendues par le NCEP-ATP III^(9,10) et par l'American Association of Clinical Endocrinologists⁽¹⁴⁾. Cette dernière attitude repose essentiellement sur des raisons pragmatiques de disponibilité, de reproductibilité et de coût du dosage de l'insulinémie à jeun. Les autres critères (à l'exception de la microalbuminurie seulement présente dans la définition de l'OMS) se retrouvent dans toutes les définitions proposées, mais avec des valeurs-seuil parfois différentes (par exemple, pour la pression artérielle). Dans tous les cas de figure, l'obésité abdominale est prise en compte, mais sa caractérisation est variable selon les définitions, y compris si l'on s'en tient à la simple mesure de la circonférence de la taille. Ce paramètre est, par ailleurs, fortement influencé par l'ethnicité et l'on peut concevoir assez aisément que les valeurs-seuil devraient être différentes en Amérique du Nord et en Asie du sud-est, par exemple. Le seuil retenu pour l'hyperglycémie à jeun dans les définitions les plus récentes est de 110 mg/dl, mais il devrait peut-être être ramené à 100 mg/dl depuis la publication d'un groupe d'expert prônant d'abaisser le niveau d'«impaired fasting glucose» à 100 mg/dl plutôt que 110 mg/dl⁽¹⁵⁾.

Les critères lipidiques n'échappent pas à une certaine hétérogénéité. Dans toutes les définitions, les deux paramètres retenus sont l'hypertriglycémie, d'une part, l'abaissement du taux de cholestérol HDL, d'autre part. Cependant, les valeurs-seuil sont ici aussi différentes selon les définitions. En effet, l'hypertriglycémie à jeun est définie par une valeur supérieure à 150 mg/dl dans les définitions de l'OMS^(7,8) et du NCEP-ATP III^(9,10), mais supérieure à 180 mg/dl dans la définition du groupe EGIR⁽¹¹⁾. Les valeurs discriminantes de cholestérol HDL sont encore plus variables. L'influence, pourtant bien connue, du sexe n'est pas prise en compte dans toutes les définitions (par exemple, dans la définition du groupe EGIR)⁽¹¹⁾. Quand la variabilité

sexuelle est considérée, les valeurs-seuil retenues sont 5 (homme) à 10 (femme) mg/dl plus basses dans la définition de l'OMS ^(7,8) comparées à celle du NCEP-ATP III ^(9,10). Si l'on tient compte du nombre important de personnes qui présentent des valeurs de triglycérides sanguins modérément accrues (entre 150 et 180 mg/dl) ou avec un taux de cholestérol HDL modérément abaissé (entre 35 et 40 mg/dl chez l'homme et entre 40 et 50 mg/dl chez la femme), ces différentes valeurs-seuil sont susceptibles d'influencer l'incidence du syndrome métabolique de façon substantielle. De plus, décider si un sujet est porteur ou non d'un syndrome métabolique n'est pas innocent en pratique clinique puisque ce diagnostic est susceptible de conduire à des décisions de prise en charge spécifique, faisant appel à des modifications du style de vie ou à la prescription de l'un ou l'autre traitement pharmacologique ⁽¹⁶⁾.

Il est donc important qu'une définition de consensus soit proposée rapidement. L'«International Diabetes Federation» a réuni un comité d'experts internationaux au printemps 2004 pour essayer d'aboutir à une définition consensuelle. Celle-ci ne devrait seulement pas être rendue publique avant le printemps 2005. Apparemment, selon cette définition, le sujet porteur d'un syndrome métabolique devra présenter une obésité abdominale (définie par une augmentation de la circonférence de la taille (sauf si l'indice de masse corporelle est supérieure à 30 kg/m², condition où il n'est plus nécessaire de mesurer la circonférence de la taille, la composante abdominale de l'obésité étant alors systématique) et deux autres marqueurs parmi les marqueurs suivants : des triglycérides élevés, un cholestérol HDL abaissé, une pression artérielle élevée et/ou une élévation de la glycémie. Les valeurs seuil retenues ne sont pas encore connues de façon définitive. Il est cependant déjà probable que la valeur retenue pour la circonférence de la taille dépendra de l'ethnicité (par exemple, plus basse en Asie qu'en Europe ou aux Etats-Unis). Par ailleurs, la valeur seuil de la glycémie sera abaissée à 100 mg/dl, valeur au-delà de laquelle il pourrait être conseillé de recourir à une hyperglycémie provoquée orale pour confirmer le diagnostic. Ainsi, ce test garderait une place dans l'exploration biologique du sujet suspect d'un syndrome métabolique alors qu'il avait plutôt été mis au second plan dans les recommandations diabétologiques les plus récentes ⁽¹⁷⁾. Les critères lipidiques retenus resteraient donc classiques et facilement accessibles, les triglycérides à jeun et le cholestérol HDL. Il n'est cependant pas exclu qu'à terme d'autres paramètres lipidiques puissent être pris en considération dans une définition du syndrome métabolique, par exemple le rapport apoB/apoA1, paramètre considéré comme le plus discriminant pour prédire un infarctus du myocarde dans la récente étude épidémiologique INTERHEART ⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONS

Si le syndrome métabolique peut être suspecté au vu de certaines caractéristiques cliniques, en particulier l'excès pondéral à distribution abdominale, il ne peut

être pleinement apprécié que par le recours à des analyses biologiques. Hélas, il apparaît que les paramètres et les valeurs anormales retenues sont variables en fonction de la définition retenue par l'OMS, le NCEP-ATP III américain ou encore le groupe européen EGIR. Il est urgent que les scientifiques, cliniciens et épidémiologistes se mettent d'accord sur une définition unanimement acceptée du syndrome métabolique. Une harmonisation, telle que celle proposée par l'«International Diabetes Federation», devrait permettre de comparer les chiffres de prévalence du syndrome métabolique rapportés dans différentes enquêtes épidémiologiques. Elle devrait aussi faciliter la sensibilisation des médecins, du grand public et des pouvoirs politiques vis-à-vis de cette problématique de santé publique de première importance au vu de sa forte association avec les maladies cardio-vasculaires.

REFERENCES

1. Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-9.
2. Scheen AJ. Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 1998; 53: 29-32.
3. Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbvre PJ. Comment j'explore ... Le syndrome d'insulinorésistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liège* 1997; 52: 686-91.
4. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2003; 58: 479-84.
5. Luyckx FH, Scheen AJ. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immunoanal Biol Spéc* 2004; 19: 188-94.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
8. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. Geneva, 1999.
9. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. 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.

10. 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). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
11. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-76.
12. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1600-9.
13. Grundy SM, Brewer HBJr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
14. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
16. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*; 2004; 29: 31-45.
17. Luyckx FH, Scheen AJ . L'hyperglycémie provoquée par voie orale : de la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spec* 2003; 18: 126-32.
18. Scheen AJ, Luyckx FH. INTERHEART : remise à l'honneur du rapport apoB /apoA1. *Lipid Letter* 2004, vol. 16 n° 3.