



S. NOBLE, J.C. TARDIF
Institut de Cardiologie, MONTREAL
(Canada).

Régression de l'athérome : s'agit-il d'une modification de la plaque ou d'une modification de l'artère ?

La pensée traditionnelle voyant l'athérosclérose comme une maladie inexorablement progressive pour laquelle les thérapies les plus actives peuvent à peine ralentir la progression a évolué dans un premier temps vers l'ère de la stabilisation, puis de la régression.

L'échographie endocoronaire a permis d'objectiver une modification à la fois de la plaque et du vaisseau sans changement significatif de la lumière artérielle avec certaines thérapies anti-athérosclérotiques. La signification clinique des modifications de la plaque constatées à l'échographie endocoronaire reste cependant encore incertaine.

Concernant les approches médicamenteuses, les statines ont prouvé leur efficacité en réduisant le taux d'événements cardiovasculaires d'environ 30 %. Il reste nécessaire de trouver d'autres armes thérapeutiques, au-delà de la réduction du LDL-cholestérol. L'inhibition des enzymes ACAT ne semble pas apporter de bénéfice clinique pour les patients ayant une maladie coronarienne. L'augmentation des HDL est une voie prometteuse, malgré l'arrêt du développement du torcetrapib, un inhibiteur de la CETP. La réduction de l'inflammation vasculaire est également une cible à ne pas négliger.

Auparavant, l'athérosclérose était considérée comme une maladie chronique caractérisée par une progression régulière et graduelle avec une accumulation passive de débris dans la paroi artérielle. Cette vision a évolué au cours des dernières décennies, laissant place à un concept de maladie plus dynamique et étroitement liée à l'activité inflammatoire de la paroi artérielle. La prévention secondaire basée sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et surtout l'utilisation de médication à haute dose modifiant le profil lipidique ont permis de rentrer dans l'ère de la régression de la plaque. S'agit-il d'une modification de la plaque ou d'une modification de l'artère ? Nous allons traiter cette question en nous intéressant également aux différentes approches médicamenteuses.

■ LE REMODELAGE ARTERIEL EXPANSIF LORS DE LA FORMATION DE PLAQUE D'ATHEROME

L'athérosclérose commence tôt dans la vie et progresse au fil des ans, elle peut évoluer pendant de nombreuses années sans rétrécir la lumière du vaisseau grâce au remodelage expansif de l'artère. Le remodelage artériel au niveau des coronaires a été initialement décrit dans une étude post-mortem par Glagov *et al.* [1] qui rapportaient une corrélation entre la surface du vaisseau et celle de l'athérome. Pour les sténoses de moins de 40 %, l'accumulation d'athérome était accompagnée par une augmentation de la taille de l'artère sans modification de la lumière artérielle. En présence de lésions plus sévères, le remodelage expansif n'arrivait plus à compenser et la progression de la plaque était alors associée à un rétrécissement de la lumière.

■ L'APPORT DE L'ECHOGRAPHIE ENDOCORONAIRE

Les études avec échographie endocoronaire, technique relativement récente permettant d'obtenir des images de toute la circonférence et d'évaluer la paroi du vaisseau, confirment in vivo que la distribution de la plaque est plus diffuse que ne le laisse suspecter l'aspect angiographique de sténose focale et qu'il n'y a pas de relation étroite entre l'extension de la plaque d'athérome et la taille de la lumière.

La fréquente discordance concernant l'extension et la sévérité de la maladie coronarienne entre l'échographie endocoronaire et l'angiographie est la conséquence de plusieurs facteurs : d'une part, la nature diffuse de l'athérosclérose affecte les zones de référence considérées comme normales à l'angiographie et risque de faire sous-estimer la sévérité de l'atteinte ; d'autre part, en raison du remodelage expansif du vaisseau durant le développement de la plaque athéromateuse, seule une minorité de plaques protrudent dans la lumière et la compromettent. **Par conséquent, la lumière coronaire peut rester angiographiquement normale malgré une atteinte avancée du vaisseau.**

■ L'ERE DE LA REGRESSION : QUEL EFFET SUR LA LUMIERE ARTERIELLE ?

Jusqu'à récemment, l'éventualité d'une régression de l'athérosclérose coronaire n'était envisagée que sur le plan théorique. Dans plusieurs études utilisant de fortes doses de statines, l'évaluation par échographie endocoronaire a permis d'objectiver une régression de la plaque.

Quel en est l'effet sur la lumière artérielle ?

Dans le collectif de l'étude A-PLUS [2], lors du contrôle par échographie endocoronaire à 18 mois, 227 patients (52,5 % du collectif total) présentaient une régression de la plaque d'athérome en considérant une diminution de la surface moyenne de la plaque sur un segment de 30 mm au niveau du vaisseau étudié. L'analyse [3] des données d'échographie endocoronaire chez ces patients révèle une modification de la surface moyenne de la plaque de $-0,58 \pm 0,54 \text{ mm}^2$ et respectivement de $-1,02 \pm 1,1$ et $-0,44 \pm 0,86 \text{ mm}^2$ au niveau de la surface moyenne du vaisseau et de la lumière artérielle. La diminution de la surface de la plaque est mieux corrélée avec le changement de la surface totale du vaisseau ($r = 0,64$, $p < 0,0001$) qu'avec celui de la lumière artérielle ($r = 0,20$, $p = 0,003$). La relation entre la régression de la plaque et la diminution de la surface totale du vaisseau est significativement meilleure ($p = 0,019$) lorsque la surface d'athérome à l'examen initial est $> 40 \%$ ($r = 0,72$, $p < 0,0001$) que si elle est $\leq 40 \%$ ($r = 0,48$, $p = 0,0004$). Par ailleurs, la relation entre les changements de la surface de la plaque et de la lumière artérielle est faible chez les patients ayant une surface d'athérome $> 40 \%$ ($r = 0,24$, $p = 0,002$) et non significative si la surface d'athérome est $\leq 40 \%$ ($r = 0,17$, $p = 0,22$).

Ces résultats montrent que la diminution de la surface totale du vaisseau qui accompagne le plus souvent la régression de

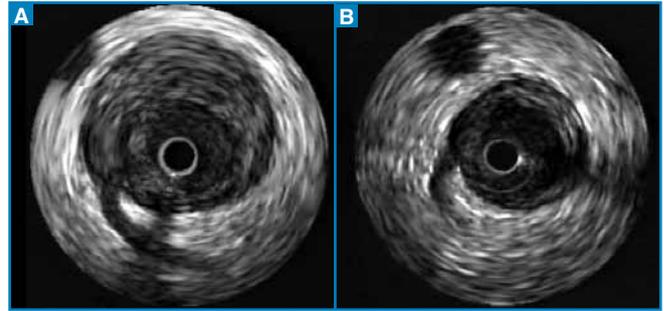


Fig. 1 : Images IVUS à l'inclusion et au contrôle à 18 mois en présence de régression de la plaque. Il y a diminution de la taille de la plaque et du vaisseau avec peu de modification de la lumière. **A :** Etat initial. **B :** Suivi.

la plaque prend le dessus sur l'augmentation de la lumière artérielle. La meilleure corrélation entre la régression de la plaque et la diminution des dimensions du vaisseau total en présence d'une surface de plaque athéromateuse $> 40 \%$ peut s'expliquer par un remodelage expansif plus important lors du développement de telle lésion, laissant place à davantage de possibilité de contraction du vaisseau lors de la régression.

La régression de la plaque d'athérome est donc généralement accompagnée par une diminution de la taille totale du vaisseau sans augmentation significative de la lumière coronaire (**fig. 1**). Ce remodelage vasculaire inverse peut être responsable du paradoxe de la régression dans lequel la prévention secondaire est associée à des bénéfices cliniques malgré une amélioration minime de la lumière coronaire.

■ APPROCHES MEDICAMENTEUSES

1. – Les statines

Les deux dernières décennies ont vu l'arrivée de thérapies anti-athérosclérotiques avec en particulier les statines (inhibiteurs de la coenzyme A réductase 3-hydroxy 3-méthylglutaryl). Ces dernières ont permis de réduire la morbidité et la mortalité liées à la maladie coronarienne. Depuis leur introduction en 1987, les statines ont progressivement démontré un rôle central dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

Les études d'évaluation des statines ont cherché à montrer une réduction de la mortalité et de la morbidité liées à la maladie coronarienne en espérant une diminution de la progression de l'athérosclérose sous-jacente. Plusieurs travaux ont même démontré qu'à hautes doses, les statines permettaient une régression de l'athérosclérose. En effet, après 12 mois de trai-

tement par la simvastatine [4], une réduction du volume d'athérome pouvait être retrouvée à l'échographie endocoronaire. Il en est de même dans plusieurs bras contrôlés sous statine lors d'étude avec échographie endocoronaire étudiant l'inhibition de l'enzyme ACAT [2]. Si l'on considère les sous-segments ayant la charge athéromateuse la plus importante, une régression de l'athérosclérose est également constatée dans les deux bras de l'étude REVERSAL [5] (pravastatine 40 mg vs atorvastatine 80 mg). L'effet est toutefois significativement plus marqué dans le groupe atorvastatine 80 mg. Plus récemment, l'étude ASTEROID [6] qui évalue la rosuvastatine 40 mg a permis d'observer également une régression de l'athérome.

Cependant, malgré le développement de statines puissantes, capables de réduire significativement le taux de cholestérol, la maladie coronarienne reste la cause principale de décès dans les pays développés. Si les statines permettent effectivement de réduire le taux d'événements cardiovasculaires d'environ un tiers (bénéfice soulignant leur efficacité), la majorité des événements ne sont pas prévenus et il reste nécessaire de trouver d'autres armes thérapeutiques au-delà de la réduction du LDL-cholestérol.

Ces dernières années, deux voies principales ont fait l'objet de publications :

- l'inhibition de l'acyl coenzyme A : cholestérol-acyltransférase (ACAT),
- l'augmentation des HDL-cholestérol soit par infusion directe, soit par inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestérol ou CETP (cholesteryl ester transfer protein).

2. – L'inhibition de l'acyl coenzyme A : cholestérol-acyltransférase (ACAT)

L'inhibition de l'enzyme ACAT, dont il existe deux types, conduit à une réduction de l'estérification du cholestérol, voie thérapeutique potentielle pour diminuer l'athérosclérose. En théorie, l'inhibition de l'enzyme ACAT-1 pourrait prévenir la transformation des macrophages en cellules spumeuses dans la paroi artérielle, et l'inhibition de l'enzyme ACAT-2 au niveau du foie et des intestins pourrait diminuer les lipides sériques.

La démonstration dans le modèle animal que les inhibiteurs de l'enzyme ACAT abaissent les lipides et diminuent la charge en athérome a fait espérer obtenir les mêmes résultats chez l'Homme. Malheureusement, les résultats de deux études cliniques avec deux différents inhibiteurs de l'ACAT ont été décevants : A-PLUS [2] avec l'avasimibe et ACTIVATE [7] avec le pactimibe. Les résultats de ces études suggèrent que l'inhibition des enzymes ACAT n'apporte pas de

bénéfice clinique pour les patients atteints de maladie coronarienne et l'échographie endocoronaire ne démontre pas de régression significative de la charge athéromateuse.

Dans A-PLUS, le volume d'athérome dans les groupes d'avasimibe 50, 250 et 750 mg augmente respectivement de 0,7 %, 0,8 % et 1,0 % par rapport à une augmentation de 0,4 % dans le groupe placebo. On constate parallèlement une augmentation statistiquement significative du LDL-cholestérol, respectivement de 7,8 %, 9,1 % et 10,9 % dans les groupes à doses croissantes d'avasimibe, alors qu'elle n'est que de 1,7 % dans le groupe placebo. L'augmentation du cholestérol pourrait s'expliquer par une interaction de l'avasimibe avec les statines au niveau du cytochrome P450 3A4.

En ce qui concerne l'étude ACTIVATE, le changement du volume total athéromateux est de -5,3 mm³ avec le placebo et de -1,3 mm³ avec le pactimibe, résultats également défavorables aux inhibiteurs de l'ACAT. Les limitations de cette étude sont liées à l'absence de relation dose-efficacité et par le fait que le dosage unique de pactimibe utilisé est basé sur un modèle pré-clinique. Il n'est donc pas clair si les doses de Pactimibe utilisées sont suffisamment importantes pour affecter l'activité des enzymes ACAT 1 et 2.

En dehors de l'interaction des inhibiteurs de l'ACAT et des statines, un des mécanismes expliquant ces résultats décevants pourrait être lié au fait que l'inhibition de l'ACAT provoque une augmentation de la concentration de cholestérol non estérifié dans la paroi artérielle et les macrophages. Cette augmentation de cholestérol libre pourrait être toxique et responsable de l'augmentation paradoxale de l'athérosclérose observée chez les souris sans macrophages portant l'ACAT1. A noter également que la CRP n'est pas améliorée par les inhibiteurs de l'ACAT.

L'efficacité clinique des inhibiteurs de l'ACAT pour diminuer l'athérosclérose n'ayant pu être démontrée, les approches pharmacologiques les plus prometteuses actuellement dans ce domaine, en plus des thérapies intensives de statines, ciblent le HDL-cholestérol et l'inflammation vasculaire.

3. – Thérapie ciblant l'augmentation des HDL

De nombreuses évidences expérimentales et épidémiologiques sont en faveur d'une relation inverse entre le taux de HDL-(high density lipoprotein) cholestérol et le risque de maladie cardiovasculaire, conduisant à orienter la stratégie thérapeutique vers l'augmentation des HDL. A part leur rôle dans le transport inverse du cholestérol, les HDL protègent contre l'athérosclé-

rose via un spectre bien documenté d'effet anti-oxydatif, anti-inflammatoire, anti-thrombotique et anti-apoptotique.

Dans le modèle animal, l'administration de HDL a des effets hautement prometteurs sur l'athérosclérose. Dans un collectif de patients avec syndrome coronarien aigu, une étude clinique randomisée [8], en double aveugle, placebo contre une injection hebdomadaire pendant 5 semaines d'apolipoprotéine Milano A1 recombinante, rapporte une réduction moyenne de 4,2 % du volume de l'athérome à l'échographie endocoronaire à 6 semaines. Bien que les changements de charge athéromateuse à 6 semaines soient significatifs par rapport à l'examen à l'inclusion, la différence avec le groupe placebo n'est pas statistiquement significative en raison du faible nombre de patients (47 patients) contrôlés par échographie endocoronaire. Néanmoins, ces résultats encouragent de plus grandes études sur l'administration de HDL pour induire une régression de l'athérosclérose coronarienne. Ces changements rapides dans la charge athéromateuse confortent la pensée que l'athérosclérose est une maladie plus dynamique qu'on ne l'imaginait auparavant.

4. – Inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestérol ou CETP (cholesteryl ester transfer protein)

Le blocage de la protéine de transfert d'esters de cholestérol (CETP) est une autre voie potentielle pour augmenter les HDL. Cette protéine, une glycoprotéine plasmatique hydrophobe, joue le rôle de médiateur dans le transfert des esters de cholestérol depuis les particules de HDL vers des lipoprotéines de densités plus basses. Les effets antiathérogéniques potentiels de l'inhibition de la CETP incluent :

- une augmentation possible du transport inverse du cholestérol,
- une augmentation du taux de HDL-cholestérol,
- une diminution du LDL-cholestérol.

Il a été démontré dans une population de lapins nourris avec un régime riche en cholestérol que le torcetrapib, molécule inhibant la CETP, augmente le HDL-cholestérol et réduit significativement l'athérosclérose. Une étude clinique publiée en 2004 [9] montre que cet inhibiteur de la CETP augmente le taux de cholestérol HDL de 40 à 60 % chez les patients. Néanmoins, malgré tous les espoirs mis dans ce médicament, le développement du torcetrapib a été arrêté prématurément en décembre 2006 en raison d'un excès de mortalité dans l'étude ILLUMINATE. Les études d'échographie endocoronaire et carotidienne ont ensuite rapporté l'absence de changements favorables de l'athérome et de la paroi artérielle lorsque le torcetrapib était ajouté à l'atorvastatine [10].

- ▶ L'athérosclérose coronarienne n'est pas une atteinte focale, mais une maladie diffuse avec des rétrécissements focaux de la lumière surajoutés. La lumière coronarienne peut rester angiographiquement normale malgré une atteinte avancée du vaisseau.
- ▶ L'athérosclérose est un processus plus dynamique que pensé par le passé. L'échographie endocoronaire a permis de constater une régression de l'athérosclérose sous haute dose de statines et lors d'injections de particules d'HDL.
- ▶ L'échographie endocoronaire a permis d'objectiver une modification à la fois de la plaque et du vaisseau sans changement significatif de la lumière artérielle lors de la régression de l'athérosclérose. La pertinence clinique des modifications de la plaque constatées à l'échographie endocoronaire reste cependant encore incertaine.
- ▶ Les statines prouvent leur efficacité en réduisant les taux d'événements cardiovasculaires d'environ un tiers. Néanmoins, la majorité des événements n'étant pas prévenus, il reste nécessaire de trouver d'autres armes thérapeutiques, au-delà de la réduction du LDL-cholestérol.
- ▶ Les approches pharmacologiques les plus prometteuses en évaluation pour induire la régression de l'athérosclérose, en plus des thérapies intensives de statines, ciblent le HDL-cholestérol et l'inflammation vasculaire.

5. – Approches ciblant la composante inflammatoire

En dehors de l'approche qui vise à élever les HDL, différents agents en cours d'investigation ciblent la composante inflammatoire de l'athérosclérose dans le but de réduire les événements cardiovasculaires. Suite à une étude d'échographie endocoronaire ayant rapporté des effets favorables [11], le projet Arise (Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events) teste un antioxydant synthétique structurellement lié au probucol (le succinobucol) chez plus de 6000 patients avec un syndrome coronarien aigu. D'autres anti-inflammatoires ciblant la voie des leucotriènes, des inhibiteurs de la phospholipase A2 et de la protéase sérine sont évalués. Le tissu adipeux étant une source importante de médiateurs pro-inflammatoires, le rimonabant, médication bloquant la voie cannabinoïde utilisée dans l'obésité, est également testé dans une étude d'athérosclérose évaluée par échographie endocoronaire.

■ CONCLUSION

La pensée traditionnelle décrivant l'athérosclérose comme une maladie inexorablement progressive pour laquelle même les thérapies les plus actives peuvent à peine ralentir

tir la progression a évolué dans un premier temps vers l'ère de la stabilisation de la plaque, puis finalement vers l'ère de la régression.

L'échographie endocoronaire a permis d'objectiver une modification à la fois de la plaque et du vaisseau sans changement significatif de la lumière artérielle durant la régression de l'athérosclérose.

La pertinence clinique des modifications de la plaque constatées à l'échographie endocoronaire reste encore néanmoins incertaine. D'un point de vue pharmacologique, en dehors des thérapies intensives de statines, les voies les plus prometteuses actuellement ciblent le HDL-cholestérol et l'inflammation vasculaire. ■

Bibliographie

1. GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS CK *et al.* Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1 371-5.
2. TARDIF JC, GREGOIRE J, L'ALLIER PL *et al.* Avasimibe and Progression of Lesions on Ultrasound (A-Plus) Investigators. Effects of the acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2004; 110: 3 372-7.
3. TARDIF JC, GREGOIRE J, L'ALLIER P *et al.* Effect of atherosclerotic regression on total luminal size of coronary arteries as determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 2 327.
4. JENSEN LO, THAYSEN P, PEDERSEN KE *et al.* Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2004; 110: 265-70.
5. NISSEN SE, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P *et al.* REVERSAL Investigators. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomised controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 1 071-80.
6. NISSEN SE, NICHOLLS SJ, SIPAHI I *et al.* Asteroid Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA*, 2006; 295: 1 556-65.
7. NISSEN SE, TUZCU EM, BREWER HB *et al.* ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1 253-63.
8. NISSEN SE, TSUNODA T, TUZCU EM *et al.* Effect of recombinant ApoA-1Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 2 292-300.
9. BROUSSEAU ME, SCHAEFER EJ, WOLFE ML *et al.* Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1 505-15.
10. NISSEN SE, TARDIF JC, NICHOLLS SJ *et al.* Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1 304-16.
11. TARDIF JC, GREGOIRE J, SCHWARTZ L *et al.* Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003; 107: 552-8.