Place de l'acide nicotinique dans l'arsenal thérapeutique du patient hyperlipidémique

E. BRUCKERT
Service d'Endocrinologie-Métabolisme,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les connaissances sur le rôle des lipoprotéines de haute densité (HDL ou High Density Lipoprotein) ainsi que sur leur métabolisme ont rapidement évolué. Les données récentes non seulement confirment que le HDL-cholestérol joue un rôle clé dans l'athérosclérose et ses complications, mais montrent aussi qu'au-delà de la concentration plasmatique du HDL-cholestérol il peut exister des anomalies fonctionnelles ou cinétiques aggravant le rôle délétère de l'hypoHDLémie.

Dans cet article, nous résumons les données permettant de situer la place de l'acide nicotinique dans l'arsenal thérapeutique et le mode d'utilisation du produit pour le clinicien.

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Le HDL-cholestérol est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire. L'étude de Framingham a permis d'établir pour la première fois la relation inverse et indépendante entre HDL-cholestérol et coronaropathie ischémique. Cette relation a été retrouvée par la quasi-totalité des études épidémiologiques réalisées depuis.

Une analyse des quatre études les plus importantes, portant sur les sujets de 30 à 69 ans, retrouve une incidence plus élevée de coronaropathie dans le groupe "HDL bas" (< 40 mg/dL) par rapport au groupe "HDL haut" (> 50 mg/dL). La relation HDL-cholestérol et accident coronaire persiste après ajustement sur l'âge, le tabac, la pression artérielle systolique, l'index de masse corporelle et le LDL-cholestérol tant chez l'homme que chez la femme, et ce quel que soit l'âge. L'analyse de ces études a retrouvé qu'une augmentation du taux de HDL-cholestérol plasmatique de 1 mg/dL est associée, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire, à une diminution de 2 à 3 % du risque coronaire [1]. Plus récemment, l'étude InterHeart a montré que le rapport apo B/apo A1 correspondant au rapport cholestérol/HDL-cholestérol était, au sein de la population, le facteur responsable du plus grand pourcentage d'infarctus du myocarde [2].

Dans une population européenne suivie en pratique quotidienne par des cardiologues ou des endocrinologues et quelques autres spécialistes, la fréquence des hypoHDLémies persistant malgré un traitement, le plus souvent par statines, reste très élevée. En effet, plus d'un tiers des patients hyperlipidémiques traités gardent une concentration basse de HDL-cholestérol [3]. Toutefois, cette condition passe souvent inaperçue du clinicien et, jusqu'à encore récemment, de nombreux patients n'avaient pas dans leur bilan initial de mesure du HDL-cholestérol.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement médicamenteux des hyperlipidémies s'envisage après que les principales recommandations diététiques ont été données et celles-ci ne seront pas détaillées dans cet article. De plus, il est indispensable de vérifier (en accord avec les recommandations françaises) si un éventuel traitement par statine est indiqué.

La place de l'acide nicotinique est donc soit en combinaison thérapeutique, soit en monothérapie dans trois circonstances :
– hypoHDLémie et LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L et triglycérides élevés,
– intolérance aux statines,
– hypertriglycéridémie sévère.

Le traitement est par ailleurs nécessaire si l'hypoHDLémie est associée à un risque cardiovasculaire élevé. La nécessité de traiter une hypoHDLémie isolée chez un sujet par ailleurs à faible risque n'est pas documentée par de grands essais thérapeutiques.

L'acide nicotinique est actuellement le médicament le plus hyperHDLémiant. En effet, en méta-analyse regroupant les études thérapeutiques analysant l'impact de fibrates et de l'acide nicotinique, il s'avère que les fibrates aug-

POINTS FORTS

- ► Le HDL-cholestérol est le plus puissant marqueur de risque cardiovasculaire.
- ► Un tiers des hyperlipidémiques traités gardent une hypoHDLémie.
- ► L'acide nicotinique est le médicament le plus hyperHDLémiant.
- ► L'effet secondaire principal de l'acide nicotinique est la survenue de flushs qui peut être diminuée par une posologie progressive et l'aspirine. Par ailleurs, ces effets s'estompent avec le temps.
- ► L'indication principale de l'acide nicotinique est pour diminuer les triglycérides et augmenter le HDL-cholestérol.
- ► Le produit est utilisé le plus souvent en combinaison avec les statines.

mentent de 10 % le HDL-cholestérol avec une remarquable homogénéité pour tous les fibrates (en dehors du clofibrate qui n'est plus utilisé). L'effet de l'acide nicotinique est double, puisque dans les mêmes conditions et à la posologie de 2 g/j, il augmente les HDL de plus de 20 % [4].

COMMENT UTILISER L'ACIDE NICOTINIQUE EN PRATIQUE ?

En pratique, la principale difficulté d'utilisation est liée à la présence des effets secondaires à type de flush [5, 6]. Il existe quatre moyens pour diminuer cet effet secondaire et rendre le traitement acceptable pour les patients :

• L'information sur le risque de flush et en parallèle une information sur le caractère bénin de cet effet adverse. Il ne s'agit pas d'une allergie et il n'y a pas de risque identifié à ce phénomène vasomoteur. Sans cette information essentielle, les patients risquent d'interrompre très rapidement le traitement.

• La prescription à dose progressive. En effet, il existe une diminution de l'effet avec le temps et l'effet est dose-dépendant. L'augmentation progressive de la posologie permet donc de minimiser cet inconvénient.

• L'utilisation de la forme retard (commercialisée sous le nom de Niaspan), qui est d'ailleurs la seule disponible, a permis une réduction considérable des flushs (de près de 80 % dans certaines études).

• Enfin, la prescription d'aspirine avant le traitement a aussi un effet très significatif de réduction de cet effet. Cela s'explique par le mécanisme par lequel l'acide nicotinique favorise les flushs. Cet effet est médié par le récepteur à l'acide nicotinique récemment identifié et la production par des cellules immunitaires de prostaglandines (PGD2 et PGE2, mais pas PGI2) [7].

Comme pour tout autre médicament, une augmentation des transaminases a été décrite justifiant le principe général de vérifier les transaminases 1 à 3 mois après la prescription. Certaines études ont fait état d'une augmentation de la glycémie chez le diabétique. Cette augmentation est en fait modérée et inconstante et facile à rééquilibrer. De plus, une étude post-hoc du "Coronary Drug Project" montre que les diabétiques ont une diminution du risque vasculaire aussi marquée que les non diabétiques [8]. Le diabète n'est donc pas une contre-indication, mais un contrôle de l'équilibre doit être fait. Enfin, il existe une augmentation de l'acide urique.

PLACE DE L'ACIDE NICOTINIQUE PAR RAPPORT AUX FIBRATES

En l'absence de grands essais comparatifs, la place de l'un des ces produits par rapport à l'autre est spéculative. Il faut faire un choix qui prend en compte :
– la réponse individuelle et la tolérance au produit (par exemple un sujet qui garde un taux de HDL-cholestérol bas sous fibrate peut bénéficier de l'acide nicotinique),
– les résultats des grands essais d'intervention. Les essais réalisés avec l'acide nicotinique (CDP et essais avec une évaluation de l'athérosclérose) suggèrent que l'acide nicotinique est efficace dans la prévention. Il existe aussi des essais avec les fibrates dont certains sont positifs (étude d'Helsinki, étude VA-HIT) et d'autres moins concluants (étude FIELD et BIP). En faveur de l'utilisation de l'acide nicotinique, il faut mentionner l'effet plus net sur le LDL-cholestérol (baisse d'environ 16 %), plus net sur le HDL-cholestérol, et c'est la seule molécule qui abaisse la Lp(a). En bref, plus puissant et avec un spectre plus large (actif sur quatre lipoprotéines : VLDL, LDL, HDL et Lp(a)), mais un peu moins bien toléré.

VA-T-ON VERS LA TRITHERAPIE CHEZ LES HYPERLIPIDEMIQUES ?

La combinaison statine (éventuellement à forte dose) + ézétimibe + acide nicotinique représente à l'évidence une escalade thérapeutique qui ne peut être envisagée qu'avec beaucoup de prudence. Elle suppose à la fois un risque cardiovasculaire élevé et une hyperlipidémie sévère. Même dans ce cas, on ne peut qu'inviter les médecins à une extrême prudence du fait de l'absence d'étude sur cette trithérapie.

CONCLUSION

Les mesures non médicamenteuses efficaces pour augmenter le HDL-cho-

lestérol comprennent l'activité physique, la baisse de poids en cas de surpoids, le régime hypotriglycéridémiant et l'arrêt du tabac. Ces mesures doivent être couplées à un traitement chez les sujets à haut risque vasculaire définis selon les recommandations françaises actualisées en 2005 [9]. La combinaison avec une statine est obligatoire. Par analogie aux fibrates, la prescription est possible en monothérapie dans trois circonstances : intolérance aux statines, hypertriglycéridémie sévère et la triple association LDL bas, HDL bas et triglycérides élevés. ■

Bibliographie

1. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein – The clinical implication of recent studies. *N Engl J Med*, 1989 ; 321 : 1 311-5.

2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S *et al*. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet*, 2004 ; 364 : 937-52.

3. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Mc Coy F, Chapman J. High prevalence of low HDL-C in a pan-European survey of 8 545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin*, 2005 ; 21 : 1927-34.

4. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 185-97.

5. Bruckert E. New lipid-modifying therapies. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12 : 325-35.

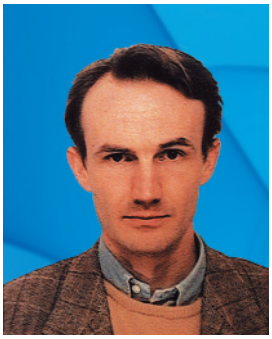
6. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC *et al*. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk : the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*, 2004 ; 20 : 1 253-68.

7. Benyo Z, Gille A, Kero J *et al*. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *JCI*, 2005 ; 115 : 3 634-40.

8. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML *et al*. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the coronary drug project). *Am J Med*, 2005 ; 95 : 254-7.

9. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du sujet dyslipidémique : *www.afssaps.sante.fr*

Les normes des peptides natriurétiques sont-elles à adapter en fonction du contexte ?



D. LOGEART
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'interprétation des taux de peptides natriurétiques (normal/anormal, grave/pas grave…) doit être adaptée en fonction de la situation clinique et de la question posée au dosage, en fonction d'un certain nombre de caractéristiques cliniques ou comorbidités, et du réactif utilisé. De plus, les indications de ces dosages semblent s'étendre en dehors du contexte de l'insuffisance cardiaque avec des valeurs seuils diagnostiques ou pronostiques mal définies.

ADAPTATION EN FONCTION DE L'AGE, DE LA FONCTION RENALE ET DU POIDS

Les taux de peptides natriurétiques sont positivement corrélés à la fonction rénale. Cela est particulièrement vrai pour le fragment NTproBNP dont la clairance est uniquement rénale (r = 0,60 avec le taux de filtration glomérulaire) ; la clairance du BNP est, elle, surtout endothéliale via un récepteur membranaire spécifique (r = 0,20). Par ailleurs, l'insuffisance rénale sévère favorise une rétention hydrosodée, elle-même cause d'élévation des peptides natriurétiques. Les taux sanguins des peptides natriurétiques augmentent également avec l'âge, en l'absence de cardiopathie patente, notamment chez la femme, et de façon indépendante à la fonction rénale. Le mécanisme n'est pas élucidé, mais implique possiblement une dysfonction diastolique ventriculaire par sénescence (perte de distensibilité). En pratique, cette interférence est à prendre en compte notamment dans le cadre d'un dépistage.

La pertinence diagnostique des seuils usuels chez les patients symptomatiques ou à visée pronostique reste valable. De façon surprenante, le poids est inversement corrélé aux taux de peptides natriurétiques (r = -0,36). Dans l'insuffisance cardiaque chronique, une réduction de l'ordre de 30 à 40 % a pu être observée, le caractère statistiquement indépendant (à la sévérité de l'insuffisance cardiaque) de cette relation n'a néanmoins pas été retrouvé dans toutes les études.

SITUATION AIGUE OU SUBAIGUE (DYSPNEE AUX URGENCES PAR EXEMPLE)

C'est dans ce contexte que les valeurs seuils diagnostiques sont les mieux codifiées pour les dosages BNP (Triage) et NTproBNP (Eclecsys). Une excellente valeur prédictive (> 95 %) est obtenue à 100 pg/mL pour le BNP et 350 pg/mL pour le NTproBNP. Une valeur prédic-

POINTS FORTS

- ► Les valeurs seuils à visée diagnostique sont différentes selon le contexte (dyspnée aiguë versus dépistage).
- ► Les valeurs seuils à visée pronostique sont différentes selon le contexte (insuffisance cardiaque décompensée versus stable, syndrome coronaire aigu…).
- ► Prendre en compte l'âge, le sexe, la fonction rénale et le poids.
- ► Prendre en compte le type de dosage (NTproBNP versus BNP).

tive positive correcte (> 85 %) est obtenue à partir de 400 et 1000 pg/mL respectivement. Entre ces deux bornes, la valeur diagnostique est insuffisante. L'âge, la fonction rénale et le poids modifient un peu ces seuils. Des seuils légèrement supérieurs ont été proposés chez les patients de plus de 75 ans et en cas de clairance < 30 mL/min, mais sans réel consensus.

PATIENT ASYMPTOMATIQUE ET DEPISTAGE

Les dosages des peptides natriurétiques restent peu utilisés dans le cadre du dépistage. Les bornes supérieures des valeurs normales (75e ou 95e percentiles) peuvent être utilisées comme valeurs seuil diagnostiques si l'on souhaite privilégier la valeur prédictive négative. Ces valeurs sont donc bien plus basses que celles utilisées dans le diagnostic de la dyspnée aiguë. Dans ce contexte, il est important de prendre en compte l'âge, la fonction rénale et le poids. Pour exemple, le 75e percentile du taux de BNP (Triage) s'élève de 32 pg/mL avant 65 ans à 89 pg/mL chez la femme en "bonne santé" (13 pg/mL à 24 pg/mL seulement chez l'homme).

STRATIFICATION PRONOSTIQUE

C'est dans leur puissante valeur pronostique que réside le principal intérêt pratique de ces dosages. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, de nombreuses valeurs ont été successivement proposées pour tenter de discriminer la population la plus à risque. Des seuils de 350 pg/mL pour le BNP et 1000-1300 pg/mL pour le NTproBNP semblent discriminer les patients à haut risque au décours d'une décompensation. Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique légère ou modérée ambulatoire, les populations à risque étaient individualisées à partir de seuils plus bas (150-250 pg/mL pour le BNP et 400-600 pg/mL pour le NTproBNP). A défaut de seuils précis, on peut aussi se baser sur le suivi longitudinal et sur les variations de ces taux chez un patient donné. Il ne semble pas ici que ces valeurs doivent être nuancées en fonction de l'âge, de la fonction rénale ou du poids.

Ces taux seront plus bas si l'on s'intéresse à la stratification de populations n'ayant pas d'insuffisance cardiaque, ni dysfonction ventriculaire gauche. A titre d'exemple, un taux de BNP > 80 ou 140 pg/mL (selon les études) identifie à l'admission les non-STE-SCA ayant le plus fort risque de décès.

CHOIX DU REACTIF

Nous avons vu que les dosages du BNP et du NTproBNP donnent tous deux des résultats pertinents, mais avec des normes différentes quand elles sont rapportées en pg/mL (les deux fragments sont sécrétés de façon équimolaire, mais ont des poids moléculaires différents). Le problème concerne l'utilisation de réactifs différents pour un même type de dosage. C'est le cas pour le BNP où les deux tests actuellement commercialisés (Triage et Shianogi) donnent des résultats légèrement différents ; cela concerne plus les taux élevés que les valeurs seuils diagnostiques, mais nécessite une certaine prudence et des ajustements comme cela a pu être le cas avec la troponine… ■