

Dyslipidémies

Incidence

Des études prospectives semblent nécessaires pour relier l'incidence de l'AOMI aux taux des différents lipides sanguins et tester l'effet de leur normalisation thérapeutique. L'étude de Framingham a montré que l'accroissement du taux de cholestérol total augmentait la probabilité d'incidence de claudication intermittente (Kannel et coll., 1979). L'essai LRCCPP (*Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention*) a aussi montré que l'abaissement du cholestérol par la cholestyramine de 2,80 à 2,57 g/l diminuait la survenue de claudication intermittente de 15 % (et celle de la maladie coronarienne de 24 %). Les études prospectives de progression/régression de l'athérosclérose fémorale asymptomatique par traitement hypolipémiant sont beaucoup plus nombreuses, incluant deux essais non contrôlés et quatre essais contrôlés (Olsson, 1991). Parmi ces derniers, Blankenhorn et coll. (1991) montrent que le traitement par le colestipolniasin d'hommes âgés de 40 à 59 ans, ayant subi un pontage coronarien, fait régresser l'athérosclérose fémorale chez 45 % d'entre eux (contre 28 % pour les sujets sous placebo). Dans l'étude de Fowkes (1992), l'augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides et la diminution de la concentration en HDL-cholestérol sont liées à la sévérité de l'AOMI.

Les enquêtes prospectives sont difficiles à mener parce que la définition clinique de l'AOMI est moins nette que celle de la maladie coronarienne, l'AOMI étant longtemps muette et insidieuse. En prenant l'AOMI préclinique comme paramètre intermédiaire (par exemple l'index de pression systolique), les études prospectives pourraient contribuer à éclaircir le rôle joué par les lipides sanguins.

Prévalence

La prévalence de l'athérosclérose périphérique dans les populations dyslipidémiques dépend de la définition que l'on en fait:

- si celle-ci est définie par la présence de plaque échographique fémorale non sténosante (lésion très précoce), la prévalence est de 58 % dans une population d'hommes d'âge moyen, asymptomatiques, présentant une hypercholestérolémie modérée (Megnier et coll., 1992).
- si la lésion est une sténose iliaque supérieure à 15 % à l'examen Doppler, la prévalence est de 20 % dans une population de sujets âgés de 20 à 59 ans présentant une hypercholestérolémie familiale, alors qu'elle n'est que de 7 % dans une population témoin de même âge (Rubba et coll., 1988).
- si la lésion est un athérome fémoral artériographique, la prévalence est de 75 % (indépendante du type de dyslipidémie) dans une population de sujets dyslipidémiques sévères, d'âge moyen et asymptomatiques (Ruhn et coll., 1989).

Anomalies des lipides classiques

Les valeurs des paramètres lipidiques (cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides) enregistrées chez les patients artéritiques ont fait l'objet de plusieurs publications. A titre indicatif, les valeurs rapportées par Juergens et coll. (1960) pour les patients artéritiques sont les suivantes: les concentrations en cholestérol total, en triglycérides et en HDL-cholestérol varient de 1,97-2,81 g/l, 1,54-2,41 g/l et 0,27-0,50 g/l, respectivement. D'après Olin et coll. (1992), ces résultats suggèrent que les patients artéritiques ont, par rapport à la normale, un cholestérol total un peu plus élevé, des triglycérides plus élevés et un HDL-cholestérol nettement plus bas. En effet, parmi des patients artéritiques hospitalisés, environ 50 % ont un cholestérol total supérieur à 2,40 g/l et un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (Juergens et coll. (1960); Olin et coll. (1992)).

De nombreuses études cas-témoins sur la valeur des paramètres classiques ont également été effectuées: les cas sont généralement des sujets présentant une AOMI symptomatique (diagnostiquée sur des signes de claudication intermittente, des douleurs à l'épreuve d'effort sur tapis roulant ou un index de pression systolique inférieur à la normale) et les témoins sont ajustés selon l'âge et le sexe. Les résultats sont repris dans le tableau 7-I.

Par comparaison avec les témoins, on ne relève pas chez les sujets artéritiques d'augmentation significative du cholestérol total, mais on note dans toutes les études une diminution significative du HDL-cholestérol et une tendance à l'augmentation des triglycérides dans trois études sur six.

Tableau 7-1 - AOMI et lipides sanguins traditionnels: études cas-témoins

Référence	Centre	Population				CT(g/l)		HDL(g/l)		TG (g/l)	
		Cas	Témoins	C	T	C	T	C	T	C	T
Pomrehn (1986)	LRCPPS USA	21	4 671	2,16	2,08	0,35*	0,46	1,76	1,49		
Pomrehn (1986)	LRCPPS USA	169	4 129	2,16	2,16	0,42	0,47**	1,43	1,76**		
Pomrehn (1986)	LRCPPS USA	37	294	2,05	2,09	0,43	0,42	1,36	1,61		
Horby (1989)	Danemark	76	21	2,20	1,97	0,26	0,33	1,33	1,29		
Senti (1992)	Espagne	102	100	2,07	1,97	0,30	0,40	1,58**	1,22		
Vigna (1992)	Italie	76	84	2,21	2,17	0,39**	0,51	1,45*	1,17		

*p< 0,05. ** p< 0,01

CT = cholestérol total

HDL :lipoprotéine de haute edensité

TG : triglycérides

Nouveaux marqueurs lipidiques

Parmi les nouveaux marqueurs lipidiques, quelques études ont été consacrées à l'association entre VLDL (lipoprotéine de très faible densité) et AOMI dans le but de mieux explorer l'influence des triglycérides. Comparativement à des témoins de même âge, les patients arthritiques ont des VLDL plus élevées, notamment les VLDL-triglycérides (Senti et coll., 1992; Johansson et coll., 1993). Dans la première de ces deux études, les IDL (lipoprotéine de densité intermédiaire) sont plus élevées chez les patients arthritiques que chez les témoins. Cette élévation des IDL et des VLDL n'a pas pu être reliée à un polymorphisme du phénotype de l'apolipoprotéine E (Senti et coll., 1992). D'autres recherches ont analysé les sous-fractions du HDL-cholestérol et montrent que, comparativement à des témoins de même âge, les patients arthritiques ont des taux abaissés de sous-fractions HDL2 et HDL3 (Vigna et coll., 1992; Johansson et coll., 1993). Enfin, de nombreuses études ont montré que comparativement aux témoins de même âge, les patients arthritiques ont un taux de lipoprotéine (a) (Lp(a)) plus élevé (de 0,200 à 0,448 g/l vs 0,111 à 0,228 g/l). Cette

élévation de la Lp(a) semble indépendante de l'existence d'une maladie coronarienne associée (Molgaard et coll., 1992). Cependant, Cambillaud et coll. (1992) ont montré que, chez des sujets hypercholestérolémiques asymptomatiques, la Lp(a) n'est pas plus élevée en présence de plaque fémorale qu'en son absence. Le tableau 7-II rassemble les résultats des différentes études effectuées sur la lipoprotéine (a).

Tableau 7-II - AOMI, athérosclérose périphérique et lipoprotéine (a)

Références	Nombre		Lp (a) (g/l)	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Johansson (1993)	27	27	0,343±0,318	0,228±0,311
Norrgard (1991)	66	164	0,236±0,248	0,129±0,159**
Widman (1993)	50	50	0,298±0,0039	0,200±0,029
Mølgaard (1992)	100	100	0,211***	0,111
Valentine (1994)	55	32	0,448±0,0680	0,119±0,0500
Cambillaud ⁽¹⁾ (1992)	47	33	0,210±0,180	0,220±0,170

* p <0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001

Lp(a) = lipoprotéine a

CI = claudication intermittente

(1) Étude menée chez des hommes hypercholestérolémiques avec ou sans plaque fémorale

Malgré le manque d'études prospectives, les études de prévalence et les comparaisons cas-témoins permettent de retenir que, parmi les lipides sanguins, l'abaissement du taux de HDL-cholestérol et de ses sous-fractions athéroprotectrices (HDL2 ou particules HDL de grande taille) est clairement associé à l'AOMI. Cet abaissement de la concentration en HDL-cholestérol s'associe à une tendance à l'élévation de la triglycéridémie; cependant, celle-ci, moins constamment retrouvée au cours des différentes études, pourrait en fait résulter d'une augmentation des VLDL et IDL riches en triglycérides, sans que des anomalies du phénotype de l'apolipoprotéine E aient pu être clairement mises en cause. Enfin, parmi les marqueurs lipidiques nouveaux, l'élévation du taux de Lp(a) semble être nettement liée à la présence d'une AOMI, mais l'absence d'une telle association à la phase d'athérosclérose préclinique (plaque fémorale) fait penser que la Lp(a) pourrait jouer sur la fonction thrombogénique plus que sur la lésion athéroscléreuse.

BIBLIOGRAPHIE

- BLANKENHORN DH, AZEN SP, CRAWFORD SA, NESSIM ME, SANMARCO RH, SHIRCORE AM, WICKHAM EC. Effects of colestipol-Niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation*, 1991; **83**: 438-447
- CAMBILLAU M, SIMON J. AMAR J. GIRAL P. ATGER V, SEGOND P. Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extracoronary sites in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Throub*1992; **12**: 1346-1352
- Horby J. Grande P. Vestergaard A, Grauholt AM. HDL cholesterol and arteriography in intermittent claudication. *J Vasc Surg* 1989, **3**: 333-337
- JOHANSSON J. EGBERG N. JOHNSON H. CARLSON L. Serum lipoproteins and hemostatic function in intermittent claudication. *Arteriosclerosis* 1993, **13**: 1441-1448
- JUERGENS JL, BARKER NW, HINES EA. Atherosclerosis obliterans: Review of 520 cases with special reference to pathological and prognostic factors. *Circulation* 1960, **21**: 188-195
- KANNEL WB, KASTELLI WP, GORDON T. Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease. New prospective based on the Framingham study. *Ann Int Med* 1979, **90**: 85-91
- LA ROSA JC. Cholesterol lowering as treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992, **85**: 129
- LRCP. Results I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1994, **251**: 351 -364
- MEGNIEN JL, SENE V, JEANNIN S. HERNIGOU A, PLAINFOSSE MC, MERLI I, ATGER V, MOATTI N. LEVENSON J. SIMON A. Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Circulation* 1992, **85**: 1799-1807
- MOLGAARD J. KLAUSEN C, LASSVIK C, FÆRGEMAN O, GERDES LU, OLSSON AG. Significant association between low-molecular weight apolipoprotein (a) isoforms and intermittent claudication. *Arteriosclerosis* 1992, **12**: 895-901
- NORRGARD O, ANGQUIST K-A, DAHLEN G. Lp(a) in patients with arterial insufficiency of lower extremities. *Eur J Vasc Surg* 1991, **5**: 277-282
- OLIN JW, CRESSMAN MD, YOUNG JR, HOOGWERF BJ, WEINSTEIN CE. Lipid and lipoprotein abnormalities in lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Cle Clin J Med* 1992, **59**: 491-497
- OLSSON AG. Regression of femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991, **83**: 698-700
- POMREHN P. DUNCAN B. WEISSFELD L, WALLACE RB, BARNES R. HEISS G. EKELUND L-G, CRIQUI MH, JOHNSON N. CHAMBLESS LE. The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease. *Circulation* 1986; **73** (Suppl 1): 100-107
- RUBBA P. DE SIMONE B. POSTIGLIONE A, CORTESE C, GNASSO A, MANCINI M. Extracoronary atherosclerosis in familia hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1988, **71**: 205-213

RUHN G, ERIKSON U, OLSSON AG. Prevalence of femoral atherosclerosis in asymptomatic men with hyperlipoproteinemia. *J Int Med* 1989, **225**: 317-323

SENTI M, NOGUÈS X, PEDRO-BOTET J, RUBIES-PRAT J, VIDAL-BARRAQUER F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. *Circulation* 1992, **85**: 30-36

VA LENTINE J, GRAYBURN PA, VEGA GL, GRUNDY SM. Lp(a) is an independent discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among with men. *Arch Int Med* 1994, **154**: 801 - 806

VIGNA GB, BOLZAN M, ROMAGNONI F, VALERIO G, VITALE E, ZULIANI G, FELLIN R. Lipids and other risk factors selected by discriminant analysis in symptomatic patients with supra aortic and peripheral atherosclerosis. *Circulation* 1992, **85**: 2205-2211

WIDMANN MD, SUMPIO BE. Lp(a): A risk factor for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* 1993, **7**: 446-451