

UN NOUVEAU RÔLE PARADOXAL POUR L'ADIPONECTINE?

Dans les pays industrialisés, l'obésité pandémique constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité cardiaques. Parmi les cytokines sécrétées par le tissu adipeux, l'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires, antithrombotiques et antiathérogéniques. Son niveau plasmatique est diminué en présence de diabète de type 2 et/ou d'obésité, et cette baisse est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. Contrastant en apparence avec le rôle bénéfique de cette adipocytokine, une étude récente démontre que chez des insuffisants cardiaques une augmentation des niveaux d'adiponectine permet de prédire l'infarctus du myocarde et la mort. Les niveaux d'adiponectine ont été mesurés chez 325 hommes atteints d'insuffisance cardiaque, qui ont par la suite été séparés en trois groupes selon leur concentration (1^{er} tertile : 4,431 mg/L; 2^e tertile : > 4,431 et 8,008 mg/L; 3^e tertile : > 8,008 mg/L). Le suivi des patients sur 24 mois a permis de démontrer que la survie était de 95 % dans le premier tertile comparée à 83,5 % dans le 3^e. Après ajustement pour différents facteurs, l'adiponectine s'est avérée être une variable prédictive indépendante de la mortalité globale, de la mortalité cardiaque et de l'infarctus du myocarde. Ainsi, comparativement aux deux premiers tertiles, le 3^e tertile était associé à une augmentation du risque de mortalité de 2,42 fois, de mortalité cardiaque de 3,48 fois et d'infarctus du myocarde de 2,05 fois. Les auteurs proposent comme explications à ces résultats en apparence paradoxaux que l'augmentation défavorable des niveaux d'adiponectine refléterait chez les insuffisants cardiaques une lutte contre un état inflammatoire ou une résistance à l'action de l'adiponectine au niveau de ses récepteurs.

Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006;27:2300-9.

LES CIBLES POUR LE LDL-CHOLESTÉROL SERAIENT-ELLES TROP BASSES?

La Société canadienne de cardiologie a publié en septembre 2006 un document de principes contenant les recommandations pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie dans le but de prévenir la maladie cardiovasculaire. Parmi les principaux changements au niveau des recommandations, il y a le traitement ciblé pour abaisser davantage le LDL-cholestérol à moins de 2,0 mmol/L chez les patients très vulnérables (à risque élevé). Cette recommandation de classe 1 (*evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure or treatment is beneficial, useful and effective*) est basée sur des faits de niveau A (*data derived from multiple randomized controlled trials or meta-analyses*). Cependant, un mois plus tard, soit en octobre 2006, les auteurs d'un article de revue, posant un regard critique sur les différentes études publiées, concluent à un manque de données probantes pour appuyer cette nouvelle recommandation. Ainsi, il semble qu'il n'y a pas d'études scien-

tifiquement convaincantes pour supporter la recommandation, puisque les études portant sur les bénéfices d'abaisser le LDL-cholestérol à moins de 2,0 mmol/L présentent certaines failles reliées à leur conception, aux hypothèses de recherche, au défaut de considérer certains mécanismes d'action des statines ou à certaines variables confondantes. Cependant, il semble que tous ces problèmes pourraient être facilement résolus et une nouvelle analyse des données actuelles, en évitant les biais mentionnés, pourrait permettre d'obtenir les données probantes manquantes. Il est important de souligner que les auteurs ne mentionnent pas qu'il est inapproprié d'ajuster la médication afin d'atteindre la cible recommandée. En fait, les auteurs sont d'avis que les personnes à risque élevé devraient être traitées même si leur LDL-cholestérol est normal ou abaissé, et que la médication devrait être ajustée en fonction des autres facteurs de risque en ne portant pas d'attention particulière au LDL-cholestérol et ce, tant qu'il n'y aura pas de données convaincantes à l'appui de la cible de 2,0 mmol/L.

McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913-27.

Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.

ARNm DE PCA3, UN INDICATEUR URINAIRE SPÉCIFIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

La détection de cellules cancéreuses dans les liquides biologiques apparaît comme une alternative attrayante à l'utilisation des marqueurs tumoraux conventionnels, surtout au niveau de l'amélioration de la spécificité. Plusieurs obstacles limitent cependant cette approche : le prélèvement et la stabilisation de l'échantillon doivent être standardisés, la méthode doit être capable de détecter de faibles quantités de cellules et être robuste et reproductible pour une utilisation de routine en clinique. Parmi les nouveaux marqueurs du cancer de la prostate, l'ARNm non codant du gène *PCA3* semble être très spécifique, comme en témoigne le fait que le gène est surexprimé dans plus de 95 % des cancers de la prostate et que les niveaux d'ARNm de *PCA3* sont en moyenne 66 fois plus élevés dans le tissu prostatique cancéreux comparativement au tissu prostatique non néoplasique adjacent. De plus, les niveaux d'ARNm de *PCA3* sont non détectables dans d'autres tissus de proximité tels que la vessie et les testicules. À titre indicatif, l'expression du gène codant pour le PSA n'est pas augmentée dans les cellules prostatiques cancéreuses. Une étude récente décrit une méthode de biologie moléculaire, précise et robuste, pour mesurer les niveaux d'ARNm de *PCA3* dans l'urine (« APTIMA *PCA3* assay » de la compagnie Gen-Probe Inc.). Le CV inter-essais est $\leq 12\%$, la stabilité de l'ARNm est de 5 jours à 4°C et peut supporter 5 cycles de congélation/décongélation. De plus, chez 70 patients en attente d'une biopsie, une analyse ROC a démontré une aire sous la courbe (AUC) de 0,746, une sensi-

bilité de 69 % et une spécificité de 79 % pour un ratio ARNm *PCA3*/ARNm PSA $\geq 50 \times 10^{-3}$. Pour fins de comparaison, dans le même groupe de patients, le dosage du PSA sérique avait une spécificité de 28 % à un seuil de 2,5 µg/L. Finalement, les niveaux d'ARNm de *PCA3* étaient non détectables dans l'urine de tous les patients prostatectomisés (n = 21), sauf chez un patient avec un cancer récurrent. À noter que la Commission Européenne vient d'approuver, le 8 novembre 2006, l'utilisation de ce test pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA *PCA3* molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-95.

LE RATIO APO B/A-I EST SUPÉRIEUR AUX INDICATEURS CONVENTIONNELS POUR PRÉDIRE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Des données récentes provenant de trois études (AMORIS, IDEAL et CARDS) démontrent que le ratio apo B/A-I est supérieur aux indicateurs conventionnels pour prédire la survenue d'événements cardiovasculaires. Ainsi, le suivi à long terme des patients de l'étude AMORIS a permis de démontrer que le ratio apo B/A-I est supérieur au LDL-cholestérol (LDL-C) pour prédire les accidents vasculaires cérébraux. Les données de l'étude IDEAL révèlent que le ratio apo B/A-I est supérieur au ratio LDL-C/HDL-C pour prédire la réduction des risques d'événements cardiaques majeurs comme l'infarctus du myocarde. Finalement, les résultats de l'étude CARDS démontrent la supériorité du ratio apo B/A-I sur tous les autres indicateurs (LDL-C, LDL-C/HDL-C, cholestérol total, cholestérol total/HDL-C) pour prédire les maladies cardiovasculaires et la maladie coronarienne. De plus, la mesure du ratio apo B/A-I est associée à certains avantages méthodologiques, comme la disponibilité de méthodes standardisées (standards internationaux) et exemptes d'interférences provenant des triglycérides élevés, de la prise alimentaire (pas de jeûne requis) ou de la congélation de l'échantillon (conservation facilitée). Pour les cliniciens, l'utilisation du ratio est avantageuse, car le calcul du risque de maladies cardiovasculaires est intégré dans une seule valeur qui représente la balance entre les potentiels athérogénique et antiathérogénique. Les explications aux patients s'en trouvent alors grandement simplifiées. Si les preuves de supériorité continuent à s'accumuler, nous verrons sûrement apparaître une recommandation sur l'utilisation du ratio apo B/A-I dans la prochaine révision des guides de pratique pour l'évaluation du risque de maladies cardiovasculaires.

Walldius G, Jungner I. The apo B/apo A-I ratio: a strong new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.

Durrington PN, et al. Apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Atherosclerosis* 2006;7(Suppl):37. Abstract Mo-W14:4

Olsson A, et al. Apolipoprotein B/A1 ratio is better discriminator of risk of coronary heart disease than LDL/HDL-cholesterol ratio in the IDEAL study. *Atherosclerosis* 2006;7(Suppl):161. Abstract Tu-W20:4.

ENFIN UN INDICATEUR DE LA « NASH »

Les stéatoses hépatiques d'origine autre qu'alcoolique (NAFLD) sont des maladies hépatiques chroniques dont la caractéristique commune est l'accumulation d'acides gras dans le foie. Parmi les NAFLD, on retrouve un spectre de maladies variant de la stéatose bénigne à l'hépatite grasseuse non alcoolique (NASH), maladie potentiellement sérieuse puisque 25 % des patients atteints verront leur maladie progresser vers une cirrhose avec potentiellement de l'hypertension portale et une insuffisance hépatique, ou vers un carcinome hépatocellulaire. Bien que certaines anomalies biochimiques puissent être présentes, il n'existe pas d'indicateurs définitifs pour diagnostiquer la NASH. La biopsie hépatique demeure la seule méthode fiable pour le diagnostic. Cependant, un récent article propose une méthode non effractive pour différencier une stéatose hépatique bénigne de la NASH : la mesure par ELISA des fragments plasmatiques de la cytokératine-18. Des nouvelles données semblent démontrer que l'apoptose des hépatocytes est un phénomène impliqué dans la progression des NAFLD. Les mécanismes apoptotiques impliquent une cascade d'événements, dont l'activation de protéases effectrices nommées caspases. Un des substrats des caspases est la cytokératine-18, une protéine majeure des filaments intermédiaires du foie. Ainsi, les résultats d'une étude chez 44 patients possiblement atteints de la NASH démontrent que les niveaux plasmatiques des fragments de cytokératine-18 sont significativement plus élevés chez les patients atteints de la NASH (765,7 U/L) comparativement aux patients avec stéatose bénigne (202,4 U/L) ou biopsie normale (215,5 U/L). Les données sur les rapports de cotes démontrent qu'un niveau élevé de fragments de cytokératine-18 est un facteur de prédiction indépendant de la NASH (OR 1,95). De plus, une analyse ROC a démontré que pour un seuil de 395 U/L, la sensibilité était de 85,7 % et la spécificité de 99,9 % alors que pour un seuil de 380,2 U/L, la sensibilité était de 90,5 % et la spécificité de 94,4 %. Les résultats de cette étude semblent démontrer que les fragments plasmatiques de la cytokératine-18 sont un indicateur fort et indépendant de la NASH chez l'humain. Cet indicateur pourrait donc aider les cliniciens à suivre la progression des NAFLD et l'efficacité des traitements ainsi qu'à sélectionner les candidats pour une biopsie hépatique.

Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:27-33.

IL-6 ET LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIAQUES

La réponse inflammatoire représente un élément important du processus athérosclérotique comme en témoigne l'élévation associée à un mauvais pronostic de certains indicateurs de l'inflammation chez des patients atteints du syndrome coronarien. L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine proinflammatoire majeure jouant plusieurs rôles dans la réaction de phase aiguë. Il n'est donc pas surprenant de la retrouver en grande concentration dans les plaques athéromateuses. Des niveaux sériques élevés d'IL-6 sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints d'angine instable ou ayant subi un infarctus du myocarde. Mais qu'en est-il chez les patients avec une maladie coronarienne préexistante? Une récente étude a évalué la valeur pronostique d'une élévation des niveaux sériques d'IL-6 dans une population de patients avec maladie coronarienne

préexistante suivis sur une période de 6,3 ans en moyenne. Ainsi, les niveaux sériques d'IL-6 étaient significativement plus élevés dans le groupe expérimental (2,34 pg/mL : patients avec maladie coronarienne morts subitement ou ayant subi un infarctus du myocarde avant la fin de l'étude) par rapport au groupe contrôle (1,65 pg/mL : patients avec maladie coronarienne toujours vivants et n'ayant subi aucun événement cardiovasculaire au cours de l'étude). Chaque augmentation de 1 pg/mL des niveaux sériques d'IL-6 était associée avec une augmentation de 70 % du risque de mortalité cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Les patients avec les niveaux sériques d'IL-6 les plus élevés avaient 3,44 fois plus de chance de subir un infarctus du myocarde ou de mourir d'un événement cardiaque. En conclusion, les niveaux sériques d'IL-6 sont fortement associés aux événements cardiaques futurs et à la mortalité cardiaque dans une population de patients souffrant d'une maladie coronarienne stable. [À noter que le dosage d'IL-6 est disponible au CHUM hôpital St-Luc selon les indications cliniques suivantes : artérite temporale (maladie de Horton), thyrotoxicose induite par l'amiodarone, hypercalcémie inexpliquée et fibromyalgie].

Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:14-8.

cCRP, VOUS CONNAISSEZ?

Le 22 septembre 2005, la FDA a publié une recommandation intitulée « *Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and cardiac C-reactive protein (cCRP) assays* ». Selon cette recommandation, les manufacturiers qui possèdent des méthodes de dosage de la hsCRP et qui veulent promouvoir l'utilisation de ce test pour l'évaluation et la stratification des risques cardiaques devront demander à la FDA la permission d'utiliser le nouveau nom cCRP. De plus, ils devront étoffer leur demande avec des preuves justifiant que leur méthode hsCRP peut être utilisée pour l'évaluation et la stratification des risques cardiaques. Il semble que chez nos voisins du Sud, une certaine confusion commence à peine à s'installer puisque les médecins doivent maintenant prescrire cCRP au lieu de hsCRP. Selon les professionnels des laboratoires américains, cette démarche de la FDA est très dérangeante puisque qu'elle va entraîner de la confusion chez les médecins entre CRP, CRP haute sensibilité et CRP cardiaque et que la littérature, concernant l'évaluation et la stratification des risques cardiaques, ne fait état que de la hsCRP (aucun article dans PubMed en date du 10 janvier 2007 ne faisait référence à cCRP). Ainsi, lorsque vous verrez apparaître cCRP sur une de vos requêtes, vous saurez que le médecin est à l'avant-garde dans ses lectures et qu'il veut en réalité une hsCRP.

Paxton A. hsCRP guidance no term of endearment. *Cap Today*. August 2006.

Robert Robitaille, PhD, DEPD, CSPQ
Biochimiste clinique
Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca