

Un facteur de risque difficile à influencer désormais traitable ?

Influence favorable de l'extrait spécial de Ginkgo biloba EGb 761® sur la Lp(a)

La relation plusieurs fois démontrée entre les valeurs élevées de Lp(a) et l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire indique que les concentrations élevées de Lp(a), tout comme les taux élevés de cholestérol LDL, contribuent à l'apparition des maladies cardiovasculaires précoces. Cette association causale est continue et ne présente ni effet seuil ni dépendance des taux de cholestérol LDL ou NON-HDL.

La Lp(a) peut induire un effet prothrombotique/antifibrinolytique car une partie de la protéine de transport, l'apolipoprotéine A, présente des similitudes structurales avec le plasminogène et la plasmine, mais pas d'activité fibrinolytique. D'un autre côté, la Lp(a) peut accélérer l'athérosclérose car, tout comme les LDL, elle contient de l'apolipoprotéine B, elle est riche en cholestérol et elle peut induire un effet thrombotique (1). La relation entre l'augmentation du taux de Lp(a), l'AVC et la mort non cardiovasculaire a été démontrée récemment au cours d'une méta-analyse de 36 études rassemblant 126 634 patients (2).

La concentration de Lp(a) est déterminée génétiquement à 74% environ (3). Contrairement aux LDL, la Lp(a) est peu influençable par des modifications du style de vie ou le régime alimentaire. Les taux plasmatiques de Lp(a) peuvent néanmoins être influencés par la thyroïde et les hormones sexuelles féminines. Les statines et autres hypolipémiants n'ont pratiquement au-

aucun effet sur les taux plasmatiques de Lp(a), à part la niacine. La Lp(a) est indépendante de la concentration des autres lipides, mais exerce un effet sur les LDLox et vice versa. La Lp(a) et les LDLox augmentent fortement pendant quelques heures après une intervention percutanée (4). L'influence de la Lp(a) sur les LDLox est intéressante car la Lp(a) ne montre pas de corrélation avec les taux des autres lipides (5) et la corrélation entre la Lp(a) et les LDLox est inhabituellement significative ($r = -0,84$; $p < 0,0176$) (6,7). L'extrait spécial de Ginkgo biloba EGb 761® diminue la concentration plasmatique de Lp(a) et exerce une influence favorable sur la formation des plaques athérosclérotiques.

Études sur la formation des plaques athérosclérotiques

Les effets de l'extrait EGb 761® ont été étudiés par le groupe du Prof G. Siegel (Berlin) grâce à un procédé spécial permettant de suivre la formation des nanoplaques (brevet EP

0946876) (8, 9,10). La concentration de la Lp(a) et de la hs-CRP a été déterminée par des méthodes conventionnelles (11).

Le Ginkgo est connu pour être un capteur des radicaux oxygénés libres et exerce des effets antioxydants marqués. Il présente également des propriétés vasodilatatrices puissantes. Après 2 mois de prise de l'EGb 761®, une augmentation significative de la superoxyde dismutase (SOD) et de la glutathion peroxydase (GPx) a été notée, de même qu'une diminution significative du rapport LDLox/LDL (tab. 1). Il existe une corrélation linéaire directe entre la SOD, la GPx et le rapport LDLox/LDL. La réduction du rapport LDLox/LDL, de la Lp(a) et du cGMP est cruciale pour la réduction des nanoplaques. Leur contribution relative en fonction de la concentration en Ca^{2+} a été calculée par corrélation multiple entre la réduction de la nanoplaque et ces 3 facteurs de risque. L'influence la plus importante (43,3%) semble provenir de la concentration de la Lp(a) (fig. 1).

Influence de l'EGb 761® sur la Lp(a) et la hsCRP

Lors d'une étude détaillée des sous-fractions de LDL, une diminution marquée de la Lp(a) par l'EGb 761® a été constatée chez les patients présentant un risque cardiovasculaire

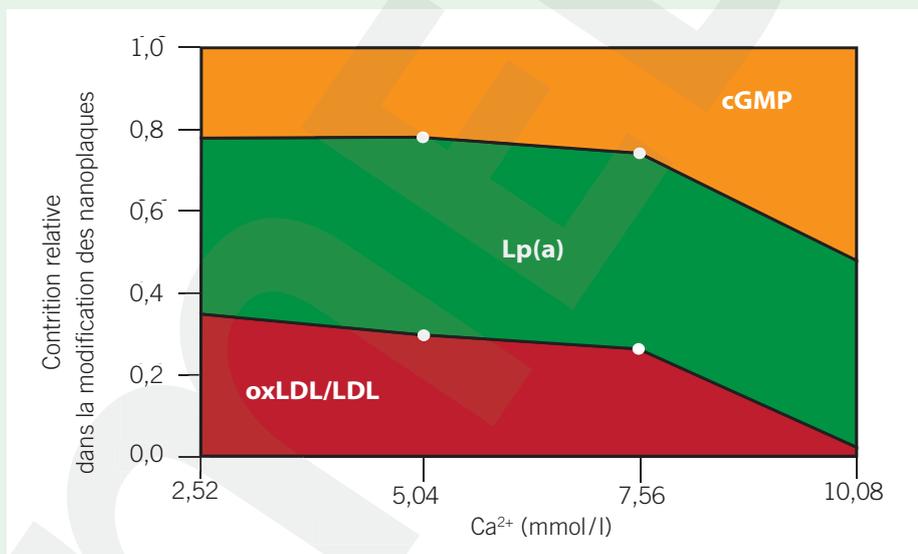


Fig. 1: Contribution relative du rapport LDLox/LDL, de la Lp(a) et du cGMP dans la modification de la formation des nanoplaques en fonction de la concentration en calcium

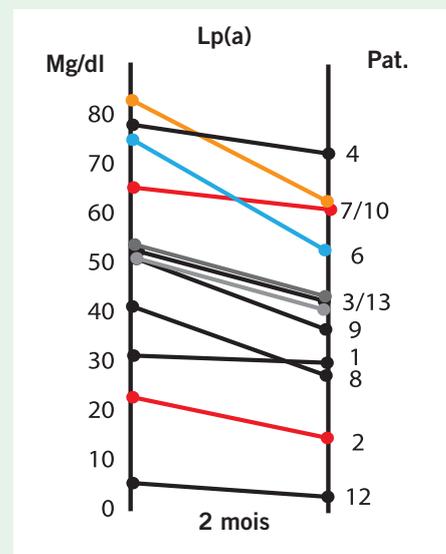


Fig. 2: Concentrations de la Lp(a) chez 11 patients présentant un syndrome métabolique et sous traitement par l'EGb 761® (12)

élevé (10). La Lp(a) a été significativement réduite de 26,3% (p<0,001). En moyenne, la concentration de la Lp(a) est tombée de 508 mg/l à 395 mg/l. Seulement 2 patients montraient une concentration en Lp(a) normale de 53 et 225 mg/l, alors que ce paramètre chez les autres patients se situait entre 312 et 831 mg/l. Il est à noter que la diminution de la Lp(a) par l'EGb 761® a été non seulement constatée chez les patients présentant des concentrations de Lp(a) pathologiques, mais également chez les deux patients dont les valeurs étaient normales: une réduction de 50,2% en moyenne a été notée chez eux, une valeur nettement supérieure à la moyenne chez l'ensemble des 11 patients.

L'EGb 761® a exercé non seulement un effet positif sur la formation et la taille des nanoplaques athérosclérotiques, le rapport LDLox/LDL et la concentration de la Lp(a), mais également sur la hsCRP, un marqueur de l'inflammation systémique (tableau 1). L'inflammation est un élément important pour l'athérogenèse et la hsCRP est considérée comme un marqueur des processus inflammatoires athérosclérotiques. La US Preventive Service Task Force (USPSTF) a constaté qu'environ 11% des hommes classés dans la catégorie «intermédiaire» avec le score de Framingham ont été reclassés dans la catégorie «haut risque» et approximativement 12% dans la catégorie «faible risque» sur la base de la mesure de la hsCRP. Les directives ESC recommandent la mesure de la hsCRP en tant que partie intégrante d'une évaluation affinée du risque chez les patients avec un profil de risque cardiovasculaire inhabituel ou modéré (14).

La réduction de la hsCRP par l'EGb 761® correspond approximativement à celle des statines, qui diminuent également efficacement la hsCRP. Cette dernière est souvent mise en relation avec la stabilité de la plaque, un facteur important pour la pathogenèse de l'infarctus du myocarde et de l'AVC.

Traitement au long cours par l'EGb 761®

Les effets favorables observés après 2 mois sur les paramètres athérogéniques ont été encore plus prononcés après 5 ans de prise de l'EGb 761® (tableau 2).

La formation des nanoplaques et la taille de ces dernières ont été divisées par 2 environ au bout de 5 ans par rapport aux observations à 2 mois, l'activité de la SOD a doublé et celle de la GPx a été multipliée par plus de 10. Le rapport LDLox/LDL a été divisé par plus de 2 et la Lp(a) par presque 3.

	Avant	Après	Modification (%)	Significativité
LDLox/LDL (u/g)	65,1±3,0	50,7±2,4	-21,0	<0,0020
Lp(a) (mg/dl)	50,8±7,3	39,5±6,3	-26,3	<0,0010
hsCRP (mg/l)	8,9±4,1	4,9±2,5	-39,3	<0,0049
IL-6 (pg/ml)	3,0 ± 0,5	2,6±0,5	-12,9	<0,0407

Tab. 1: Modification par l'EGb 761® de différents paramètres importants pour l'athérogenèse (12, 13)

	Nach 2 Monaten (%-Änderung)	Nach 5 Jahren (%-Änderung)
Formation des nanoplaques	-11,9	-25,2
Taille des nanoplaques	-24,4	-46,1
LDLox/LDL	-17,0	-39,8
Lp(a)	-23,4	-59,1

Tab. 2: Effet au long cours de l'EGb 761® (12)

Les travaux de G. Siegel et al. montrent pour la première fois qu'il existe une possibilité de diminuer efficacement la Lp(a).

L'EGb 761® bénéficie d'un haut degré de sécurité thérapeutique. Il a été bien toléré au cours de toutes les études et cet extrait est donc particulièrement bien adapté pour un traitement au long cours.

Conclusion

- ▶ La Lp(a), facteur de risque athérogène et thrombogène, est diminuée efficacement par l'EGb 761®
- ▶ Le rapport LDLox/LDL ainsi que la hsCRP, un marqueur de l'inflammation systémique, sont influencés favorablement par l'EGb 761®
- ▶ L'extrait spécial de Ginkgo biloba EGb 761® diminue efficacement la formation et la taille des nanoplaques athérosclérotiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé
- ▶ L'EGb 761® s'est avéré sûr et bien toléré, également au cours des études au long cours

Références :

1. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2753-2787
2. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009;302: 412-423.

3. Scholz M et al Genetic control of lipoprotein (a) concentrations is different in Africans and Caucasians Eur J Hum Genet 1999;7:169-178
4. Tsikikas S et al . Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and Lp(a): Short term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. Circulation 2004;109:3164-3170
5. Dangas G et al. Correlation of serum lipoprotein (a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. Am J Cardiol 1999;83:583-585
6. Schäfer P et al Atherosclerosis, an inflammatory and fibroproliferative disease. A phytochemical approach with Ginkgo biloba (EGb 761®). Atherosclerosis 2007;195:419-422
7. Silaste M-L et al Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein (a). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:498-503
8. Siegel G et al Nanotechnologic biosensor ellipsometry and biomarker pattern analysis in the evaluation of atherosclerotic risk profile. Biosens Bioelectron 2009;24:1512-1517
9. Siegel G and Malmsten M. Molecular model for athero/arteriosclerosis, patent EP 0 946 876;2005
10. Rodriguez M et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761®) in cardiovascular high-risk patients. Atherosclerosis 2007;192:438-444
11. Siegel G et al Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:e40-e41
12. Siegel G pas publié
13. Siegel G et al Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:e42
14. www.escardio.org/guidelines

IMPRESSUM

Rédaction du rapport: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Rédaction: Christian Heid

Avec le soutien de Schwabe Pharma AG, Küssnacht am Rigi

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach