

Université de Montréal

Effets du  $\beta$ -glucane chez les patients atteints de dyslipidémie

*Par*

Victoria Rioux-Labrecque

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise *es* Sciences (M. Sc.)

En sciences biomédicales

Option Recherche clinique appliquée

Juin 2022

© Victoria Rioux-Labrecque, 2022



Université de Montréal  
Institut de Cardiologie de Montréal, Faculté de Médecine/Université de Montréal

*Ce mémoire intitulé*

**Effets du  $\beta$ -glucane chez les patients atteints de dyslipidémie**

*Présenté par*

**Victoria Rioux-Labrecque**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Dre Marie-Pierre Sylvestre**

Président-rapporteur

**Dr Jean-Claude Tardif**

Directeur de recherche

**Dre Sophie Bernard**

Membre du jury

## Résumé

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès dans le monde et elles sont souvent causées par l'athérosclérose coronarienne caractérisée par l'accumulation de plaques dans la paroi des artères menant à leur rétrécissement et à la réduction ou l'abolition de l'apport sanguin régional au muscle cardiaque. Les anomalies du métabolisme des lipides, incluant l'élévation du cholestérol dans les lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) contribuent au processus d'athérosclérose. Plusieurs traitements existent pour réduire les taux de lipides plasmatiques chez les sujets à risque, dont le principal est les statines. Cependant, les statines ne permettent pas toujours d'atteindre les cibles thérapeutiques, ce qui justifie la recherche de nouveaux traitements pouvant modifier les lipides plasmatiques. Une avenue potentielle de traitement à explorer est le beta-glucane, une fibre soluble contenue dans l'avoine pour laquelle certaines données suggèrent un effet hypolipidémiant.

L'objectif de ce mémoire était d'évaluer l'efficacité d'un supplément de beta-glucane dans la réduction des taux plasmatiques de LDL-C chez les patients atteints de dyslipidémie à travers le Canada. Pour ce faire, nous avons effectué un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo dans une population de 264 sujets atteints d'hyperlipidémie qui ont reçus aléatoirement des traitements de beta-glucane à doses de 1.5 g, 3 g et 6 g ou un placebo durant 12 semaines. Tout au long du traitement, des mesures du taux plasmatique de LDL-C ont été effectuées et des analyses statistiques de covariance (ANCOVA) ont été faites pour comparer ces taux entre les groupes actifs et placebos afin d'observer s'il y avait des changements significatifs. La mesure d'efficacité établie était une réduction du taux de LDL-C d'au moins 0.30 mmol/L.

Nos résultats suggèrent que le supplément de beta-glucane à doses de 1.5 g, 3 g et 6 g n'est pas efficace pour réduire les taux de lipides sériques. Il n'y a pas eu de variation significative dans les taux de LDL-C lorsque les groupes actifs ont été comparé au groupe placebo.

**Mots-clés :** Maladies cardiovasculaires, Dyslipidémie, Lipides, Cholestérol, Avoine, beta-glucane

## Abstract

Cardiovascular diseases are the principal cause of death in the world, and they are often caused by coronary atherosclerosis characterized by the accumulation of plaques in the wall of arteries leading to their narrowing and reduction or disappearance of regional blood supply to the cardiac muscle. Abnormalities of lipid metabolism, including elevated cholesterol in low-density lipoproteins (LDL-C), contribute to the atherosclerotic process. Several treatments exist to reduce levels of plasma lipids in patients at risk, the main one being statins. However, a substantial number of patients do not reach recommended therapeutic targets while treated with statins which creates the impetus for the search of new lipid-modifying treatments. One potential avenue of treatment worthy of investigation is beta-glucan, a soluble fiber found in oats, for which some data have suggested a lipid-lowering effect.

The objective of this thesis was to evaluate the efficacy of a beta-glucan supplement in reducing plasma LDL-C levels in patients with dyslipidemia across Canada. To do this, we conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in a population of 264 subjects with hyperlipidemia who randomly received beta-glucan treatments at doses of 1.5 g, 3 g and 6 g or a placebo for 12 weeks. Throughout the treatment, LDL-C plasma measurements were taken and statistical analyzes of covariance (ANCOVA) were done to compare these levels between the active and placebo groups to observe if there were any significant changes. The established measure of efficacy was a reduction in LDL-C of at least 0.30 mmol/L.

Briefly, our results have shown that beta-glucan in doses of 1.5 g, 3 g and 6 g is not efficacious in reducing plasma lipid levels. There was no significant change in LDL-C levels when the active groups were compared to the placebo group.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Dyslipidemia, Lipids, Cholesterol, Oat, beta-glucan

# Table des matières

<b>CHAPITRE 1 – INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
MÉTABOLISME DES LIPIDES .....	9
ATHÉROSCLÉROSE .....	13
LIPIDES ET ATHÉROSCLÉROSE .....	15
DYSLIPIDÉMIE .....	18
<i>Les causes primaires</i> .....	19
<i>Les causes secondaires</i> .....	21
PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES .....	22
TRAITEMENTS DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES .....	23
<i>Habitudes de vie</i> .....	23
<i>Traitement pharmacologique</i> .....	24
<i>Agents naturels</i> .....	30
OBJECTIFS DU MÉMOIRE .....	33
<b>CHAPITRE 2 - ARTICLE SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>34</b>
<b>CHAPITRE 3 - DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>64</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>65</b>

## Liste des tableaux

### Article

Table 1. Characteristics of the patients at baseline (Intent-to-Treat population) \*

Table 2. Change in directly-measured LDL-C, ITT population

Table 3. Secondary lipid and inflammatory biomarker endpoints, ITT population

Table 4. Exploratory lipid and other biomarker endpoints, ITT population

Table 5. Adverse events (Safety Population) \*

### Discussion

Tableau 1. Les principales apolipoprotéines impliquées dans le métabolisme des lipides

Tableau 2. Qui dépister pour la prévention de l'hyperlipidémie?

Tableau 3. Les différentes classes de médicaments ciblant les lipides plasmatiques

## Liste des figures

Figure 1 – Study Design

Figure 2 – Subject Disposition (flow chart)

## Liste des abréviations

Apo(a)	Apolipoprotéine (a)
ApoB	Apolipoprotéine B
CETP	Protéine de transfert des esters de cholestérol
CK	Créatine kinase
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH	Hypercholestérolémie familiale
HDL-C	Lipoprotéine de haute densité - Cholestérol
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HsCRP	Protéine C-réactive de haute sensibilité
IDL-C	Lipoprotéine de densité intermédiaire - Cholestérol
LDL-C	Lipoprotéine de basse densité - Cholestérol
Lp(a)	Lipoprotéine (a)
LPL	Lipoprotéine lipase
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NO	Oxyde nitrique
PCSK9	Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
PPARs	Proliférateurs de peroxyosomes
TG	Triglycérides
VLDL-C	Lipoprotéine de très basse densité - Cholestérol



# Chapitre 1 – Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde et la deuxième au Canada. En 2017-2018, 2.6 millions de Canadiens âgés de plus de 20 ans vivaient avec un diagnostic de maladies cardiovasculaires, soit 1 Canadien sur 12.<sup>1</sup> L'athérosclérose coronarienne représente la cause la plus commune de maladies cardiovasculaires et consiste en l'accumulation de plaques et de dépôts inflammatoires dans la paroi des artères. Ces plaques athérosclérotiques peuvent mener à un rétrécissement de la lumière artérielle et une restriction du flot sanguin coronarien. Les complications de cette maladie sont l'angor, les syndromes coronariens aigus dont l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la mort subite. Ainsi, l'hyperlipidémie, une condition caractérisée par des taux élevés de lipides dans le sang, est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires.

## Métabolisme des lipides

Le cholestérol est une molécule essentielle à la survie des organismes, étant un composant de base de la structure membranaire des cellules et un précurseur nécessaire à la formation d'acides biliaires, d'hormones stéroïdes et de la vitamine D.<sup>2</sup> Le cholestérol est un lipide formé dans le foie mais peut aussi provenir de source exogène d'aliments d'origine animale.<sup>2</sup> Dans la membrane cellulaire, le cholestérol sert à créer de l'espace entre les chaînes d'hydrocarbure, ce qui permet à la membrane d'être fluide, stable, dynamique et fonctionnelle.<sup>3</sup> De plus, il est utile pour les voies de signalisation cellulaire et le transport vésiculaire.<sup>3</sup> Toutes ces fonctions font en sorte que le cholestérol est impliqué dans des mécanismes importants pour la vie cellulaire, dont la prolifération, la croissance et l'apoptose.<sup>3</sup> Par conséquent, cette molécule participe aux processus de reproduction et de digestion, aux processus cellulaires, dans la formation des os et dans la régulation des gènes.<sup>4</sup>

Dû à son importance vitale, le niveau de cholestérol est contrôlé par plusieurs mécanismes qui s'équilibrent. L'homéostasie de ce lipide est finement régulée dans le corps humain via les processus de biosynthèse, absorption, transport et catabolisme.<sup>3</sup> Le cholestérol devient néfaste

seulement lorsqu'il est en surplus et commence à s'accumuler. Cette accumulation contribuera à l'athérosclérose et à plusieurs maladies cardiovasculaires qui y sont liées.<sup>3</sup>

Le corps a deux façons de répondre à la demande en lipides dans les tissus, soit la voie exogène qui traite les lipides ingérés, et la voie endogène par laquelle les cellules produisent leurs propres cholestérol et triglycérides.<sup>4</sup>

Le système de transport des lipoprotéines sert à amener les lipides absorbés par l'intestin vers le foie et ensuite vers les tissus périphériques au besoin.<sup>5</sup> Puisque les lipides sont hydrophobes et donc insolubles dans le sang, ils doivent être transportés dans une capsule, la lipoprotéine, afin d'être livrés aux différents tissus pour être transformés en énergie, acides biliaires et hormones stéroïdiennes, ou encore pour être stockés.<sup>4</sup> Le centre des lipoprotéines est formé d'esters de cholestérol et de triglycérides et est enveloppé d'une couche hydrophile composée de phospholipides, d'apolipoprotéines et de cholestérol non-estérifié. Cet agencement amphiphile permet aux lipoprotéines de transporter les lipides dans la circulation sanguine, tout en restant hydrosolubles.<sup>6</sup>

Les principales lipoprotéines impliquées dans le métabolisme des lipides sont les chylomicrons, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL).<sup>4</sup> On classe les lipoprotéines selon leur densité en lipides ou plus simplement selon leur ratio de lipides et de protéines. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) contiennent autant de lipides que de protéines alors que les lipoprotéines de basse densité (LDL) renferment beaucoup plus de lipides que de protéines.<sup>6</sup>

Les apolipoprotéines associées aux lipoprotéines sont des protéines particulières qui contrôlent le métabolisme des lipides puisqu'elles servent de ligands pour certains récepteurs spécifiques et sont des cofacteurs d'enzymes impliquées. Ces protéines dictent les fonctions des lipoprotéines.<sup>6</sup>

Les principales apolipoprotéines impliquées dans le métabolisme des lipides sont présentées dans le tableau 1.

La voie exogène débute par l'ingestion de lipides comme les triglycérides et le cholestérol. La digestion se fait en grande partie dans le duodénum et dans l'iléon puisque c'est à ces endroits qu'on retrouve les acides biliaires et la formation des micelles.<sup>6</sup> À la suite de l'arrivée des lipides dans l'intestin, certains récepteurs spécifiques activent les cellules endocrines entériques qui vont sécréter des hormones qui dictent la sécrétion de bile par la vésicule biliaire. La bile est composée entre autres de sels biliaires, aussi appelés les acides biliaires, qui sont essentiels à la digestion des lipides. Étant des protéines hydrosolubles, les lipases digestives nécessitent l'assistance des acides biliaires afin d'agir sur les lipides hydrophobes. En effet, les acides biliaires ont une partie hydrophobe et une partie hydrophile, ce qui leur permet d'entourer les lipides et d'agir comme intermédiaire lors de l'hydrolyse des triglycérides par les lipases.<sup>7</sup> L'hydrolyse des triglycérides consiste à couper leurs liaisons esters, ce qui libère des monoglycérides et des acides gras libres qui peuvent alors être absorbés.<sup>6</sup> Les acides gras libres et les monoglycérides, produits par l'hydrolyse vont s'associer aux acides biliaires et aux phospholipides pour former les micelles, qui permettent le transfert vers les cellules épithéliales intestinales. Une fois dans ces cellules, les acides gras et les monoglycérides migrent vers le réticulum endoplasmique lisse où ils vont être recombinaés en triglycérides. Il y aura ensuite formation du chylomicron, une lipoprotéine composée de cholestérol, de triglycérides, de phospholipides ainsi que de l'apolipoprotéine B-48.<sup>8,9,10</sup> Une fois formés, les chylomicrons pénètrent dans le système lymphatique où ils vont recevoir les apolipoprotéines C-III et E de la part des particules HDL, éléments nécessaires pour interagir avec les lipases qui hydrolysent les triglycérides.<sup>9,10</sup> Les acides gras libres obtenus par hydrolyse vont pouvoir être transférés aux différents tissus, soient les adipocytes, les muscles squelettiques et cardiaques.<sup>8,10</sup>

À la suite de l'absorption des lipides par les cellules périphériques, les résidus de chylomicrons seront catabolisés par le foie et les apolipoprotéines seront retransférées aux HDL.<sup>8,9</sup> Le foie est en mesure d'absorber ces résidus grâce à l'interaction entre des récepteurs spécifiques à sa surface

et l'apolipoprotéine E.<sup>6</sup> Dans le foie, le cholestérol sera transformé en acides biliaires, stocké ou incorporé dans les membranes cellulaires.<sup>8,9</sup>

La lipoprotéine lipase (LPL) est synthétisée par tous les tissus qui utilisent les acides gras comme source d'énergie ou qui les stockent (tissus adipeux). Plusieurs protéines régulent la LPL telles les apolipoprotéines apo C-I, apo C-II, apo C-III et autres. Elle hydrolyse les triglycérides provenant des chylomicrons et des VLDL et facilite le transport du cholestérol vers les HDL.<sup>9</sup>

La voie endogène consiste en la biosynthèse de cholestérol.<sup>4</sup> Lorsque nécessaire, l'humain peut former de façon endogène des triglycérides et du cholestérol. Les VLDL sont responsables de transporter le cholestérol et les triglycérides synthétisés par le foie.<sup>6</sup> La biogenèse des VLDL se fait par les hépatocytes, à partir de triglycérides, un peu de cholestérol et des protéines, dont l'apo B-100. Ces lipoprotéines sont relâchées dans la circulation sanguine où elles vont recevoir l'apo E et l'apo C-II des HDL.<sup>8,9</sup> Comme pour les chylomicrons, l'apo C-II sert de ligand pour la lipase lipoprotéique qui va hydrolyser les triglycérides pour fournir des acides gras aux muscles et tissus adipeux.<sup>6</sup> Suite à cette hydrolyse, le VLDL devient alors un IDL et subit une autre hydrolyse, par la lipase hépatique cette fois, et devient finalement un LDL.<sup>6</sup> Ce sont principalement les LDL qui amènent le cholestérol vers les tissus périphériques en besoin où il sera internalisé grâce à l'interaction entre l'apo B-100 et les récepteurs LDL.<sup>5,6</sup> L'internalisation des LDL par les cellules est régulée par la demande en cholestérol, donc par un feedback négatif, le manque de cholestérol stimulant l'externalisation des récepteurs LDL à la surface, augmentant ainsi l'absorption de cholestérol.<sup>8</sup> Au final, le cholestérol peut se retrouver soit dans le foie pour être converti en acides biliaires, soit dans les gonades pour la synthèse des hormones ou dans d'autres cellules périphériques pour améliorer l'intégrité des membranes cellulaires.<sup>8,10</sup>

Les cellules du corps humain ont la capacité de former du cholestérol endogène mais elles ne sont pas toutes en mesure de le dégrader.<sup>2</sup> A défaut de cataboliser le cholestérol, deux mécanismes permettent aux cellules de s'en débarrasser. Le premier est la diffusion passive du cholestérol et l'autre est l'efflux sélectif du cholestérol vers les particules HDL.<sup>3</sup> Les HDL sont des lipoprotéines

formées dans le foie pour la majorité et qui agissent en tant que receveur du cholestérol libre qu'ils vont ensuite livrer aux autres tissus pour le stockage ou pour la formation d'acides biliaires ou d'hormones stéroïdiennes. HDL sert aussi à transférer le cholestérol intracellulaire vers la membrane cellulaire.<sup>8</sup>

La biosynthèse des HDL débute par l'association de l'apo A-I avec des phospholipides et quelques molécules de cholestérol dans le foie.<sup>6</sup> Cette lipoprotéine HDL traverse ensuite dans la circulation sanguine où elle pourra interagir avec les cellules qui ont un excès de cholestérol. Une fois que les HDL ont accumulé du cholestérol, ce dernier peut être apporté au foie par la voie directe ou la voie indirecte.<sup>6</sup> Dans la voie directe, le HDL transfère le cholestérol aux hépatocytes grâce au récepteur éboueur de classe B et type 1 (SRB1) qui fonctionne en ne sélectionnant que le cholestérol, laissant la lipoprotéine intacte.<sup>6</sup> Ce récepteur est présent sur les cellules du foie mais aussi sur les cellules responsables de la synthèse des stéroïdes et sur les macrophages. Ce transfert se fait selon un gradient de concentration et le HDL peut ainsi également libérer les cellules de leur cholestérol en excès.<sup>6</sup> Dans la voie indirecte, les esters de cholestérol sont transférés des HDL vers les lipoprotéines qui contiennent l'apo B (VLDL, IDL et LDL) grâce à la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), en échange d'une molécule de triglycéride qui migre en direction inverse. Ce transfert se fait lui aussi selon un gradient de concentration.<sup>6</sup> Les esters de cholestérol se retrouvant ainsi dans les LDL seront recaptés par les hépatocytes via le récepteur LDL.<sup>6</sup>

## Athérosclérose

L'athérosclérose est un important précurseur aux maladies cardiovasculaires. Elle consiste en une accumulation de plaques lipidiques qui causent le rétrécissement de la lumière des artères et peuvent mener à des infarctus.

Le plus grand obstacle dans le traitement de cette maladie est qu'elle peut être asymptomatique durant plusieurs années. C'est ce qui lui vaut le nom de maladie silencieuse. Dans le pire cas, la première manifestation clinique de la maladie est une thrombose pouvant causer la mort subite.<sup>11</sup>

La première étape du processus d'athérosclérose est l'accumulation de lipides dans les cellules de la tunique interne du vaisseau sanguin, l'intima.<sup>11</sup> L'infiltration dans l'intima est possible lorsque l'endothélium est perturbé et qu'il devient plus perméable.<sup>11</sup> Cette dysfonction endothéliale est causée par l'exposition du vaisseau à des taux élevés de LDL, des toxines dues au tabagisme ou une hypertension artérielle.<sup>11</sup> La surface endothéliale est essentielle pour contrôler les échanges entre le sang et la paroi artérielle, empêcher l'adhésion des leucocytes et permettre la vasodilatation dépendante de la circulation. Les dommages aux cellules endothéliales sont les premières lésions détectables lors du processus d'athérosclérose.<sup>12</sup>

Les lipoprotéines, principalement les LDL, vont s'introduire par les fissures dans l'espace sous-endothélial et s'accumuler dans l'intima. Cette accumulation de lipoprotéines peut survenir autant dans les cellules présentes naturellement dans la paroi, comme les cellules musculaires lisses, que dans les cellules inflammatoires qui sont attirées vers le site de lésion.<sup>11</sup>

Une fois qu'il y a une accumulation de lipoprotéines dans la paroi artérielle, les LDL subissent des modifications oxydatives qui les rendent beaucoup plus athérogènes puisqu'ils ont maintenant beaucoup plus de facilité à se lier aux protéines de la matrice extracellulaire.<sup>11</sup> De plus, les LDL oxydées peuvent entrer de façon non-contrôlée, par phagocytose, dans les leucocytes, comparativement aux LDL non-modifiées qui entrent dans les cellules via des récepteurs spécifiques. Par conséquent, les LDL modifiés s'accumulent dans le cytoplasme des cellules, les transformant en cellules spumeuses.<sup>11</sup>

Les LDL oxydées causent l'expression de sélectines permettant le roulement des leucocytes sur l'endothélium, de molécules d'adhésion telles VCAM-1 qui permettent l'adhésion de ces cellules à l'endothélium, et de chémokines qui attirent ces globules blancs vers la paroi artérielle au site d'accumulation lipidique.<sup>12</sup> Une fois que les monocytes (un type de leucocytes) ont traversé l'endothélium, ils se différencient sous l'action du GM-CSF en macrophages, des cellules phagocytaires qui perçoivent les LDL oxydées comme des agents pathogènes qui doivent être éliminés.<sup>11</sup> Les macrophages gorgés de lipides, aussi appelés cellules spumeuses, libèrent des

signaux de renforts, les cytokines, qui attirent les cellules immunitaires au site de lésion. S'en suit le processus d'inflammation.<sup>11</sup>

Le développement de l'athérosclérose est donc relié à la réponse immunitaire innée.<sup>11</sup> L'inflammation enclenche des processus de réparation, comme la synthèse et la prolifération de cellules. Les cellules spumeuses libèrent entre autres un facteur de croissance, le IGF-1, qui stimule la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses vers le site de lésion, soit la plaque lipidique. Le but de cette migration est de venir couvrir la plaque lipidique afin de l'isoler et de la protéger. Les cellules musculaires vont proliférer et sécréter une capsule fibreuse formée de collagène et d'élastine, ainsi qu'un dépôt de calcium.<sup>11</sup> La chape fibreuse sert de barrière pour empêcher le contact entre le contenu de la plaque lipidique thrombogène et le sang.<sup>11</sup> L'accumulation de plaques athérosclérotiques entraîne éventuellement le rétrécissement de la lumière des artères. Sous l'effet de la réaction inflammatoire, la fissuration de la chape fibreuse peut mener à la rupture de la plaque lipidique, l'exposition de son contenu thrombogène au sang de la lumière artérielle, puis à la thrombose intra-luminale.<sup>11</sup> Alors que le rétrécissement ou sténose chronique de la lumière artérielle coronarienne peut causer une ischémie transitoire des tissus irrigués en situation de demande accrue en oxygène (par exemple, lors d'un effort), la rupture d'une plaque compliquée d'une thrombose intraluminale pourra mener à la nécrose myocardique (infarctus) et à la mort subite si l'ischémie est prolongée.<sup>11</sup>

## Lipides et Athérosclérose

Le langage commun désigne le cholestérol transporté par les LDL comme le « mauvais cholestérol » et le cholestérol transporté par les HDL comme le « bon cholestérol », bien que la communauté scientifique s'entend pour dire que ces termes ne sont pas tout à fait appropriés.<sup>4</sup> Cependant, la fonction et la structure des lipoprotéines font en sorte que certaines telles les LDL sont plus athérogènes que d'autres. Dans cette section, les différentes lipoprotéines et leurs implications dans l'athérosclérose seront décrites. Les mesures des taux de ses lipoprotéines permettent de quantifier le risque de maladies cardiovasculaires.

### Les lipoprotéines de basse densité (LDL)

L'étude Framingham en 1948 fut une des premières études de recherche sur les facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires et c'est elle qui a permis la découverte de l'importance des LDL.<sup>13</sup> Les LDL sont les principales lipoprotéines à s'accumuler dans l'espace endothélial. Elles représentent environ 75% du cholestérol athérogène. Ainsi, le lien entre LDL-cholestérol et les maladies cardiovasculaires est bien établi et reconnu par les experts comme première cible thérapeutique pour prévenir la survenue d'évènements cardiovasculaires.<sup>14</sup>

Les LDL sont divisées en quatre sous-groupes allant des plus grosses (L1) aux plus petites (L4).<sup>15</sup> Les petites LDL prédisent le risque de maladies cardiovasculaires de façon égale ou même mieux que le LDL-cholestérol total puisqu'elles sont les plus athérogènes. Elles sont plus susceptibles à l'oxydation, se lient davantage aux protéines de la paroi, pénètrent plus facilement dans l'endothélium et ont une plus faible affinité pour les récepteurs LDL donc restent plus longtemps dans la circulation sanguine.<sup>14,15</sup>

Tel que mentionné plus haut, l'oxydation des LDL survient dans l'intima et rend ces lipoprotéines beaucoup plus athérogènes. Tout d'abord, l'oxydation des LDL augmente leur rétention dans l'intima grâce à une meilleure capacité à se lier à la matrice extracellulaire et à s'introduire dans les cellules. Ensuite, les LDL oxydées peuvent inhiber des substances paracrines antiplaquettaires comme l'oxyde nitrique (NO), un médiateur important de la vasodilatation, ce qui cause l'agrégation de plaquettes menant à des thromboses.<sup>8,12</sup> Les LDL oxydées sont aussi pro-inflammatoires puisqu'elles activent l'expression de plusieurs gènes inflammatoires, ce qui stimule entre autres le relâchement de cytokines à partir des cellules endothéliales ou des macrophages.<sup>8,14</sup> Finalement, les LDL oxydées sont cytotoxiques et induisent l'apoptose des cellules musculaires lisses.<sup>14,16</sup> En détruisant les cellules musculaires lisses qui recouvrent les plaques lipidiques, les risques de rupture de plaque et de thrombose augmentent.<sup>16</sup> Les LDL oxydées circulants sont des marqueurs de risque biochimique des maladies cardiovasculaires et il a été démontré que les niveaux d'anticorps contre les LDL oxydées sont des prédictors de la progression de l'athérosclérose.<sup>14</sup>



### Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et de densité intermédiaire (IDL)

Les VLDL et les IDL peuvent aussi s'accumuler dans la paroi endothéliale et peuvent donc aussi représenter un risque pour l'athérosclérose. En conséquence, il est préférable d'utiliser les non-HDL-C comme marqueur de risque biochimique plutôt que les LDL-C seulement, puisque cette catégorie va englober les LDL-C, les VLDL-C et les IDL-C.<sup>17,18</sup>

### Les lipoprotéines à haute densité

Les HDL ont un effet protecteur contre l'athérosclérose puisqu'ils participent au transport inverse du cholestérol où ils récoltent le cholestérol en excès dans les cellules ou dans la plaque lipidique artérielle qu'ils vont transporter au foie.<sup>6</sup> De plus, les HDL favorisent la stabilité de la structure endothéliale, protègent les LDL de l'oxydation, inhibent l'inflammation, diminuent la thrombogénicité et agissent comme immunomodulateur.<sup>8,9</sup> Les propriétés antioxydantes des HDL sont dues à son contenu en enzymes comme la paraoxonase.<sup>8,14</sup> La concentration plasmatique de HDL-cholestérol est inversement proportionnelle au risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique.<sup>9</sup> Un taux de HDL-C est considéré comme bas lorsqu'il est < 1.29 mmol/L chez la femme et < 1.03 mmol/L chez l'homme.<sup>19</sup>

### La lp(a)

Une autre lipoprotéine athérogène est la lp(a), une variante des LDL à laquelle est jointe une apolipoprotéine supplémentaire, l'apo(a). La lp(a) inhiberait la fibrinolyse, le processus par lequel les thrombus sont dissous. De plus, les récepteurs LDL ont moins d'affinité pour les lp(a), donc ceux-ci restent plus longtemps dans la circulation et risquent d'être absorbés par les macrophages. La lp(a) est athérogène à cause de ses effets pro-inflammatoires dont l'activation de molécules d'adhésion.<sup>6,20</sup>

### L'apolipoprotéine B

L'apoB est l'apolipoprotéine primaire des chylomicrons, LDL, VLDL, IDL et Lp(a), elle est donc présente sur toutes les lipoprotéines athérogènes.<sup>17</sup> La quantité d'apoB peut donc facilement

représenter la quantité de lipoprotéines athérogènes en circulation.<sup>19</sup> La concentration d'apoB plasmatique peut donc servir de cible thérapeutique qui ne nécessite pas une mesure à jeun.

### Autres mesures

Des techniques plus sophistiquées permettent de quantifier la quantité de cholestérol et de triglycérides dans chaque type de lipoprotéines. Ces techniques sont entre autres l'ultracentrifugation analytique, l'électrophorèse sur gel en gradient, la résonance magnétique nucléaire et la méthode de mobilité d'ions.<sup>15</sup>

Finalement, le cholestérol est une composante essentielle du développement de l'athérosclérose mais les sujets à risque de maladie coronarienne athérosclérotique n'ont pas toujours des niveaux très élevés de lipoprotéines athérogènes. Ils peuvent aussi être à risque à cause d'un niveau élevé de stress oxydatif, comme les fumeurs de cigarettes ou les patients atteints de diabète de type 2, ou parce qu'ils souffrent d'hypertension artérielle.<sup>14</sup>

## Dyslipidémie

La dyslipidémie est la principale cause des maladies cardiovasculaires causées par l'athérosclérose. Cette condition est présente chez 70% des patients atteints de maladies cardiovasculaires.<sup>8</sup> C'est une condition typique chez les gens qui souffrent d'obésité, du syndrome métabolique, de résistance à l'insuline ou du diabète de type 2.<sup>15</sup> La dyslipidémie est caractérisée par une concentration élevée de LDL-C, une concentration élevée de triglycérides et/ou une faible concentration de HDL-C.<sup>10,15</sup>

Les causes de ces anomalies sont séparées en causes primaires et en causes secondaires. Les causes primaires sont toutes celles qui se rapportent à des défauts génétiques dans la synthèse et/ou le métabolisme des lipides et les causes secondaires sont associées à des conditions médicales comme le diabète, l'obésité, l'hypothyroïdie ou le syndrome néphrotique ou encore à des facteurs acquis tels l'alimentation et le mode de vie.<sup>10</sup>

### Les causes primaires

Dans la plupart des cas, la survenue de la dyslipidémie est due à l'interaction des gènes avec des facteurs environnementaux, mais dans certains elle est entièrement causée par une maladie génétique héréditaire. La dyslipidémie peut se manifester de façons différentes selon le gène où s'est produit la mutation.<sup>21</sup>

### Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (FH) est une maladie monogénique, donc produite par une mutation dans un seul gène. À ce jour, cette maladie est liée principalement à des mutations dans 3 gènes différents, le *LDLR*, l'*APOB* et le *PCSK9*.

Les anomalies du gène *LDLR* régulant les récepteurs LDL sont les mieux connues. Ces récepteurs sont situés à la surface de plusieurs types de cellules et permettent d'internaliser les LDL circulant dans le plasma. La quantité de LDL-C dans le plasma est affectée par l'expression de ce gène, ainsi ses mutations sont une des raisons principales de l'hypercholestérolémie familiale.<sup>21</sup> Différentes mutations du gène *LDLR* peuvent survenir et causer soit une réduction du nombre de récepteurs LDL ou causer l'incapacité des récepteurs à internaliser les LDL, toutes menant à une augmentation de la concentration de LDL-C dans la circulation.<sup>21</sup>

La protéine LDLRAP1, pour « Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 », est impliquée dans le bon fonctionnement des récepteurs LDL, et une mutation dans son gène causerait l'incapacité du récepteur à internaliser les LDL. Ceci mène à une augmentation de la concentration plasmatique de LDL-C.<sup>21</sup>

Les mutations dans le gène codant pour l'*APOB* peuvent aussi causer l'hypercholestérolémie familiale. L'apoB100 est produite dans le foie et fait partie des lipoprotéines impliquées dans le transport des lipides dans la circulation sanguine, soient les VLDL, LDL et les IDL.<sup>21</sup> L'apoB permet au LDL de se lier aux récepteurs LDL à la surface des hépatocytes pour ensuite être internalisé. Les mutations dans le gène de l'*APOB* font en sorte que la protéine synthétisée est plus courte que la

normale et n'est plus bien reconnue par le récepteur LDL. Certaines études ont démontré que ces mutations auraient des impacts différents dans certaines populations, démontrant un lien avec l'éthnicité.<sup>21</sup>

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) a comme fonction de mener le récepteur LDL vers sa dégradation intracellulaire, réduisant ainsi le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes. Les mutations dans le gène codant pour cette protéine peuvent mener à un gain de fonction, ce qui signifie que la protéine devient hyperactive, détruisant alors davantage les récepteurs LDL, menant à une augmentation de la concentration plasmatique de LDL-C.<sup>21</sup> Des mutations dans le gène de la PCSK9 peuvent donc également causer l'hypercholestérolémie familiale. En revanche, les mutations dans ce gène peuvent aussi mener à une perte de fonction, menant à une présence accrue des récepteurs LDLR à la surface des hépatocytes et ainsi à une réduction du LDL-C dans la circulation. Cela mène à une hypocholestérolémie qui est protectrice contre les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.<sup>21</sup>

#### Syndrome de chylomicronémie

Le syndrome de chylomicronémie cause de l'hypertriglycéridémie sévère menant à des risques de pancréatites élevés.<sup>22</sup> Dans certains cas, la condition est causée par une mutation monogénique et sera appelée chylomicronémie familiale. La mutation se produit souvent dans le gène de *LPL*, causant une réduction considérable de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et une réduction de la clairance des lipoprotéines riches en TG du plasma. Il y aura donc une accumulation de chylomicrons et de VLDL dans le sang.<sup>10,18</sup> Cependant, la mutation peut, plus rarement, se produire dans les gènes *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* et *LMF1*, des protéines qui régulent l'activité de la LPL.<sup>22</sup>

Dans la majorité des cas, la condition sera causée par des mutations polygéniques et sera appelée chylomicronémie multifactorielle. Les mutations se produisent dans les gènes *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* et autres.<sup>22</sup>

## La dysbêtalipoprotéinémie

La dysbêtalipoprotéinémie est un trouble génétique caractérisé par l'accumulation accrue des résidus de lipoprotéines riches en TG. Cette condition découle d'une mutation dans le gène de l'*APOE* conduisant à des homozygotes *APO E2/E2*.<sup>23</sup> ApoE est une protéine présente sur les lipoprotéines riches en TG, soit les chylomicrons, les VLDL et les IDL et elle régule leur catabolisme en se liant aux récepteurs du foie. C'est la présence de l'isoforme E2 au lieu de l'isoforme E3 qui empêche la liaison des lipoprotéines aux récepteurs du foie causant une accumulation pathologique de résidus de lipoprotéines riches en TG dans le sang.<sup>21</sup> Cependant, la plupart des sujets avec la mutation homozygote E2/E2 ne vont pas avoir d'hyperlipidémie, d'autres facteurs génétiques, hormonaux ou environnementaux, tels l'obésité ou le diabète, sont nécessaires pour précipiter l'hyperlipidémie.<sup>24</sup>

Il existe une mutation dominante du gène *APOE* qui cause la dysbêtalipoprotéinémie mais elle se produit chez une minorité d'individus. Dans ce cas, l'hérédité d'un seul allèle *APOE* défectueux est suffisante pour provoquer une hyperlipidémie, les facteurs secondaires ne sont pas nécessaires pour une accumulation de résidus de lipoprotéines dans le plasma.<sup>24</sup>

## Les causes secondaires

Les causes secondaires de dyslipidémie incluent le syndrome métabolique, le diabète, l'hypothyroïdie, des maladies rénales ou hépatiques, et certaines médications.<sup>10</sup> Le syndrome métabolique caractérisé par une circonférence de taille élevée, une pression sanguine élevée et un taux de glucose élevé à jeun, représente un facteur de risque important pour la dyslipidémie, puisqu'il est relié à une adiposité élevée et une résistance à l'insuline.<sup>17</sup> Les causes secondaires englobent aussi les mauvaises habitudes de vie pouvant impacter le taux de lipides, comme l'alimentation inadéquate (riche en gras saturé et en gras trans) et le manque d'exercice physique<sup>25-26</sup>, la consommation excessive d'alcool<sup>27</sup> et le tabagisme.<sup>28</sup> Les individus présentant un indice de masse corporelle élevé souffrent plus fréquemment de perturbations du bilan lipidique sanguin.<sup>26</sup> Il est important de prendre en considération les causes secondaires avant d'établir un plan de traitement des dyslipidémies.<sup>25</sup>

## Diagnostic des maladies cardiovasculaires

La Société Canadienne de Cardiologie a établi des lignes de conduite pour encadrer le traitement de l'hyperlipidémie.<sup>29</sup> Selon ces directives, il est recommandé d'effectuer des profils lipidiques chez tous les individus âgés de 40 ans et plus, ainsi que les femmes post-ménopausées, et chez tous les sujets qui présentent une des conditions présentées dans le tableau 2 afin de détecter les symptômes de maladies cardiovasculaires. L'évaluation doit comprendre la taille, le poids, la pression sanguine, un bilan sanguin complet incluant un profil lipidique, la créatinine, les biomarqueurs hépatiques et un bilan thyroïdien, et une analyse d'urine.<sup>10</sup>

Le guide de la Société Canadienne de Cardiologie recommande une évaluation du risque de maladies cardiovasculaires à l'aide d'un modèle de risque validé au Canada (soit le score de risque de Framingham (FRS) ou le modèle d'espérance de vie cardiovasculaire (CLEM)) à tous les 5 ans pour les hommes et les femmes âgés de 40 à 75 ans afin d'orienter les mesures préventives.<sup>29</sup>

Selon le guide, il y a 5 conditions qui placent directement les sujets dans la catégorie de risque élevé. Ces conditions sont :

- (1) Athérosclérose clinique
- (2) Anévrisme de l'aorte abdominale
- (3) Diabète sucré
- (4) Maladie rénale chronique (durée > 3 mois)
- (5) LDL-C  $\geq$  5.0 mmol/L ou hypercholestérolémie familiale (HF)<sup>29</sup>

La pharmacothérapie est fortement conseillée chez les individus atteints d'une de ces conditions. Chez les sujets qui ne présentent pas ces conditions, la recommandation de pharmacothérapie est basée sur le résultat obtenu à la suite de l'évaluation du risque. Pour le Framingham Risk Score (FRS), le résultat donne un pourcentage de chance sur 10 ans de développer une maladie cardiovasculaire. Un résultat  $\geq$  20% place le sujet dans la catégorie de risque élevé où la pharmacothérapie est fortement conseillée. Un résultat < 10% place le sujet dans la catégorie de risque faible, ne nécessitant pas l'utilisation de statines. Un résultat entre 10 et 20% classe le sujet dans la catégorie de risque intermédiaire. À ce moment, on peut recommander la

pharmacothérapie selon la préférence du sujet. Cependant, la pharmacothérapie sera fortement recommandée chez les individus de risque intermédiaire qui ont

- (a) LDL-C  $\geq$  3.5 mmol/L
- (b) Non-HDL-C  $\geq$  4.3 mmol/L
- (c) ApoB  $\geq$  1.2 g/L
- (d) Hommes > 50 ans et femmes > 60 ans avec un facteur de risque aggravant (HDL-C faible, glycémie à jeun altérée, augmentation du tour de taille, tabagisme et hypertension)<sup>29</sup>

La présence d'autres modificateurs de risque chez les personnes à risque intermédiaire favorise également l'utilisation de statines (p. ex., protéine C-réactive à haute sensibilité  $\geq$  2,0 mmol/L, antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée, taux élevé de lipoprotéine(a) [Lp(a)]  $\geq$  50 mg/dL [ $\geq$ 100 nmol/L] ou score de calcium de l'artère coronaire [CAC] > 0 unités d'Agatston [AU]).<sup>29</sup>

## Traitements des maladies cardiovasculaires

### Habitudes de vie

Une grande partie du traitement des maladies cardiovasculaires est basée sur l'adoption de bonnes habitudes de vie, qui peuvent avoir un aussi gros impact que les médicaments.<sup>17</sup> Le manque d'activité physique et une mauvaise diète sont des facteurs de risque majeurs pour une maladie cardiovasculaire.<sup>30</sup>

Les principales habitudes de vie à adopter sont l'arrêt du tabagisme, une bonne alimentation, l'exercice physique régulier et la cible du poids-santé.<sup>5,10</sup>

La cessation du tabagisme est l'une des premières habitudes de vie à adopter pour prévenir les maladies cardiovasculaires puisqu'il existe une relation positive directe entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le risque de maladies cardiovasculaires.<sup>29</sup>

Des changements marqués dans la diète peuvent réduire le taux de LDL-C de jusqu'à 30%.<sup>31</sup> Une alimentation bénéfique pour la prévention des maladies cardiovasculaires est tout d'abord une alimentation réduite en gras saturé et en cholestérol alimentaire. Les gras trans sont aussi à éviter. Le guide de la Société Canadienne de Cardiologie recommande d'éviter les gras trans et de remplacer les gras saturés par des gras polyinsaturés comme les oméga-3 et les oméga-6, de sorte que l'apport en gras saturé représente au maximum 9% de l'énergie totale.<sup>29</sup> Un des modèles de diète les plus recommandés pour réduire les risques de maladies cardiovasculaires est la diète méditerranéenne, caractérisée par une consommation de protéines venant des plantes, de grains entiers et de poissons, ainsi qu'une consommation modérée d'alcool et une consommation réduite de viande rouge et de sucre.<sup>31</sup>

Ensuite, l'activité physique est aussi fortement bénéfique pour maintenir la santé et ainsi prévenir les maladies. L'exercice régulier a des effets bénéfiques sur le diabète, l'hypertension, l'hypertriglycémie et la quantité de HDL-C dans le sang.<sup>29</sup> Le guide recommande au moins 150 minutes d'exercice physique d'intensité modérée à élevée par semaine.<sup>29</sup> L'activité physique réduit la lipogénèse et active la lipase lipoprotéique, ce qui augmente la lipolyse.<sup>4</sup> En plus, l'activité physique augmente la disponibilité de l'oxyde nitrique (NO).<sup>4</sup>

Lorsque les sujets démontrent des signes cliniques d'athérosclérose ou de dyslipidémie, on tombe en prévention secondaire où le traitement pharmacologique devient nécessaire.

### Traitement pharmacologique

Le traitement de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique par la réduction du cholestérol a été prouvé efficace par plusieurs études cliniques. Il a été démontré que les thérapies basées sur la réduction du LDL-C pouvaient réduire de 25 à 35% le risque d'évènements cardiovasculaires.<sup>31,32</sup> Il est estimé qu'une diminution de 1 mmol/L du taux de LDL-C réduit d'environ 20% les évènements cardiovasculaires ischémiques.<sup>33</sup>



Le guide de la Société Canadienne de Cardiologie recommande un taux cible de LDL-C de < 2,0 mmol/L ou une réduction de plus de 50% du taux de LDL-C chez les personnes pour lesquelles un traitement est initié afin de réduire le risque de maladies cardiovasculaires.<sup>29</sup>

La décision d'amorcer ou non un traitement pharmacologique dépend de l'évaluation du risque cardiovasculaire.<sup>31</sup> Comme mentionné plus haut, le traitement pharmacologique est fortement recommandé chez les sujets ayant une de ses conditions à haut risque : l'athérosclérose clinique, l'anévrisme de l'aorte abdominale, la plupart des diabètes sucrés, les maladies rénales chroniques (âge > 50 ans) et les personnes ayant un LDL-C  $\geq$  5,0 mmol/L. Les sujets dont l'évaluation des risques donnent une valeur de FRS  $\geq$  20% doivent aussi commencer un traitement pharmacologique. Finalement, le traitement pharmacologique doit aussi être envisagé chez les sujets à risque intermédiaire (FRS entre 10-19%) avec LDL-C > 3,5 mmol/L ou un LDL-C < 3,5 mmol/L mais avec apoB > 1,2 g/L ou non-HDL-C > 4,3 mmol/L ou chez les hommes âgés de plus de 50 ans et les femmes âgées de plus de 60 ans.<sup>29</sup>

Les agents hypolipémiants ont pour fonction de réduire la concentration de lipides dans la circulation.<sup>21</sup> Les différentes classes de médicaments hypolipémiants recommandées sont décrites dans le tableau 3.

#### Séquestrants d'acides biliaires (résines)

Les séquestrants d'acides biliaires, aussi appelés résines, se lient aux acides biliaires et empêchent leur réabsorption intestinale et leur recirculation entéro-hépatique.<sup>21</sup> Ce déficit en acides biliaires mène à une production hépatique accrue à partir du cholestérol. Par conséquent, le déficit relatif en cholestérol dans les cellules hépatiques mène à une externalisation des récepteurs LDL, suivie d'une augmentation de l'internalisation des LDL et une réduction du LDL-C plasmatique. Les résines utilisées cliniquement sont la cholestyramine, le colesevelam et le colestipol. Ces molécules sont relativement peu puissantes, réduisant le LDL-C d'environ 10 à 20%. L'effet secondaire principal de cette classe de médicaments est la constipation.<sup>5</sup> Les résines peuvent également nuire à l'absorption d'autres médicaments administrés concomitamment.

## Inhibiteur d'absorption de cholestérol

L'ézétimibe limite l'absorption du cholestérol dans l'intestin, causant une réduction du cholestérol intra-hépatique, une augmentation de l'expression des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes et une réduction du taux plasmatique de LDL-C.<sup>5,21</sup> Ce médicament fonctionne en bloquant sélectivement la protéine NPC1L1 exprimée dans les entérocytes de jujénum et qui joue un rôle important dans l'absorption des micelles présentes dans la lumière intestinale.<sup>34</sup> L'ézétimibe n'inhibe pas l'absorption des autres nutriments comme les vitamines ou les triglycérides. Le pourcentage de réduction de LDL-C attendu est entre 17 et 22%, réduisant ainsi les risques de maladies cardiovasculaires. On utilise ce médicament le plus souvent en combinaison, chez les patients n'atteignant pas les cibles thérapeutiques de LDL-C aux doses maximale tolérées de statines.<sup>5</sup>

## Les dérivés d'acide fibrique (fibrates)

Les dérivés d'acide fibrique, aussi appelés fibrates, agissent en activant le facteur de transcription du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPARs) alpha. L'agonisme PPAR-alpha mène à une diminution des triglycérides plasmatiques via une sécrétion réduite de VLDL et une augmentation de l'activité de la lipase lipoprotéique.<sup>21</sup> Ces médicaments vont aussi augmenter la sécrétion de HDL. Les fibrates réduisent le taux de LDL-C d'environ 5 à 20%, le taux de triglycérides d'environ 20 à 50 % et augmentent le taux de HDL-C d'environ 10 à 20%.<sup>5</sup> Les dérivés d'acide fibrique utilisés sont le fenofibrate, le bezafibrate et le gemfibrozil.<sup>21</sup> Les fibrates n'ont pas été démontrés efficaces pour réduire le risque d'évènements cardiovasculaires, mise à part chez le sous-groupe de patients présentant à la fois un taux élevé de triglycérides > 2.26 mmol/L et une concentration réduite de HDL-C < 1.03 mmol/L.<sup>5</sup> Une étude clinique prospective de grande envergure teste actuellement le pemafibrate chez des diabétiques avec ce type d'anomalie du profil lipidique.<sup>35</sup>

## Les statines

La découverte des statines a été transformatrice dans le traitement des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.<sup>29</sup> Les statines ont révolutionné le traitement des maladies cardiovasculaires et sont devenues le médicament de choix, puisqu'elles sont à ce jour le traitement oral le plus efficace pour réduire le taux de LDL-C et ont significativement réduit le risque d'évènements cardiovasculaires.<sup>13</sup>

Le mécanisme d'action des statines est l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase qui est impliquée dans la biosynthèse du cholestérol, soit l'étape où l'hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A (HMGC) est transformé en mévalonate par l'enzyme HMGCR.<sup>5,13</sup> La statine empêche le substrat de se lier au site enzymatique, résultant en la diminution de la production intra-hépatique de cholestérol. La diminution du cholestérol intra-hépatique mène à la translocation nucléaire du facteur de transcription SREBP2 qui cause l'expression accrue des récepteurs LDL à la surface du foie, augmentant l'absorption hépatique des LDL et ainsi, diminuant la concentration plasmatique de LDL-C.<sup>5</sup>

Les statines ont de multiples effets, dont des propriétés anti-inflammatoires puisqu'elles réduisent la concentration plasmatique de protéine c-réactive, biomarqueur reflétant le niveau d'inflammation.<sup>5</sup> La réduction des taux d'évènements cardiovasculaires ischémiques induite par les statines est plus marquée chez les patients qui atteignent des niveaux plus bas à la fois de LDL-C et de protéine c-réactive.<sup>13</sup> De plus, les statines ont des propriétés immunomodulatrices puisqu'elles limitent la présentation des antigènes et l'activation des cellules T. Elles limitent la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes NK puis l'expression des molécules d'adhésion sur les lymphocytes et les cellules endothéliales, ce qui réduit l'adhésion des cellules au site d'inflammation.<sup>13</sup>

Les statines protègent aussi les LDL de l'oxydation, promeuvent la stabilisation des plaques lipidiques et le fonctionnement endothélial et inhibent la prolifération des cellules musculaires

lisses.<sup>13</sup> Les statines viennent également augmenter l'expression des protéines qui synthétise le NO, permettant une vasodilatation dépendante de l'endothélium accrue.<sup>13</sup>

Finalement, les statines ont des effets antithrombotiques en réduisant l'activité des facteurs pro-coagulants comme le fibrinogène et l'expression des récepteurs de prothrombine. En plus d'empêcher la formation de thrombus, les statines aident à détruire les caillots existants en réduisant l'activité de l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène et en augmentant l'enzyme fibrinolytique plasminogène.<sup>13</sup>

Selon leur puissance et la dose utilisée, les statines peuvent réduire de 20 à 60% le taux de LDL-C dans le sang.<sup>21</sup> Les statines les plus utilisées sont l'atorvastatine et le rosuvastatine, qui sont d'ailleurs les plus puissantes.<sup>21</sup> En plus de réduire le LDL-C, ils ont une préférence pour les petits LDL, réduisant ainsi la proportion de LDL plus athérogène.<sup>5</sup>

Plusieurs études cliniques ont démontré les bénéfices de l'utilisation des statines. Par exemple, l'essai clinique randomisé WOSCOPS (« West of Scotland Coronary Prevention Study ») a démontré que la pravastatine 40 mg par jour a diminué la concentration plasmatique de LDL-C de 4.97 mmol/L à 4.11 mmol/L et réduit le taux de décès d'origine coronarienne de 22%.<sup>36</sup> L'étude AFCAPS/TexCAPS (« Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study ») a démontré que la lovastatine (20-40 mg/jour) a diminué la concentration de LDL-C par 25% et a réduit le taux d'évènements coronariens de 37%.<sup>37</sup> Les statines se sont révélées efficaces en prévention primaire et secondaire, et les méta-analyses des études cliniques ont confirmé des réductions significatives des taux d'évènements cardiovasculaires ischémiques.

L'intolérance aux statines se traduit surtout par des douleurs musculaires (myalgies) qui surviennent chez environ 7% des patients.<sup>5</sup> La myosite est une forme plus sévère d'atteinte musculaire qui est accompagnée d'une hausse substantielle des enzymes musculaires (créatine kinase, ou CK) jusqu'à 10 fois la normale et dont l'incidence est d'environ 0.1 à 0.5 % des patients traités par une statine.<sup>5</sup> La rhabdomyolyse est la forme la plus sévère de myopathie et résulte en

une destruction des tissus musculaires squelettiques avec hausse marquée des CK et un risque d'insuffisance rénale aiguë.<sup>5,21</sup>

Une augmentation des enzymes hépatiques peut également survenir lors du traitement avec une statine, bien qu'elle soit le plus souvent légère et asymptomatique et ne nécessite que rarement une modification de la thérapie.<sup>5</sup> Plus récemment, l'essai clinique JUPITER a identifié une augmentation légère mais statistiquement significative du risque d'apparition d'un diabète lors du traitement avec la rosuvastatine.<sup>38</sup> L'incidence est de 10 à 20 personnes traitées sur 10 000 patients par année.<sup>5,13</sup> Le risque de développer le diabète est aussi proportionnel à la dose de statine mais le mécanisme sous-jacent n'est pas encore connu.<sup>13</sup> Cependant, les bénéfices cardiovasculaires des statines sont bien plus grands que le faible risque de développement d'un diabète.<sup>5</sup>

Les statines demeurent la pierre angulaire de la prévention pharmacologique des événements cardiovasculaires athérosclérotiques car elles procurent des bénéfices irréfutables et cliniquement importants et sont sécuritaires. Malgré tout, il est nécessaire de développer des thérapies alternatives et additionnelles pour les patients qui y sont intolérants ou pour ceux qui n'atteignent pas la cible thérapeutique de LDL-C malgré la dose de statine maximale tolérée et chez qui le risque cardiovasculaire est élevé.

### Inhibiteurs de la PCSK9

La protéine PCSK9 est produite par le foie et régule le recyclage des récepteurs LDL en causant leur internalisation et leur destruction. La réduction de l'activité de cette enzyme par un inhibiteur pharmacologique diminue la destruction des récepteurs LDL, menant ainsi à la captation hépatique accrue des LDL et une concentration plasmatique réduite de LDL-C.<sup>5</sup> Les inhibiteurs de PCSK9 actuellement approuvés et utilisés au Canada sont les anticorps monoclonaux humains alirocumab et evolocumab.<sup>21</sup> Ces inhibiteurs de PCSK9 réduisent le taux de LDL-C d'environ 50 à 55%.<sup>5</sup> Ces médicaments sont le plus souvent utilisés en combinaison avec les statines.<sup>21</sup>

Les inhibiteurs de PCSK9 ont été testés dans les essais cliniques randomisés de grande envergure ODYSSEY-OUTCOMES, FOURIER et SPIRE conduits en plus du traitement standard incluant une statine et ont démontré une réduction relative du risque de maladies cardiovasculaires de 15% comparativement au placebo et une diminution des taux de LDL-C allant jusqu'à 60%.<sup>39,40,41</sup> Bien que ces agents soient utilisés couramment pour le traitement des patients avec hypercholestérolémie familiale, l'alirocumab et l'evolocumab nécessitent des injections sous-cutanées aux deux à quatre semaines et sont encore très coûteux (6500\$ par an).<sup>31</sup>

### L'acide nicotinique (niacine)

L'acide nicotinique (niacine) inhibe la production hépatique de VLDL, réduisant ainsi les taux plasmatiques de LDL-C et de triglycérides, et augmente le taux de HDL-C.<sup>5,21</sup> La niacine est un dérivé de la vitamine B et un précurseur du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) qui sont des enzymes cofacteurs de plusieurs autres enzymes. Les résultats décevants de la niacine dans les essais cliniques AIM-HIGH et HPS2-THRIVE ont considérablement réduit la place de la niacine dans le traitement des dyslipidémies et la prévention cardiovasculaire.<sup>42,43</sup> À ce jour, la niacine n'est plus recommandée pour la prévention des événements cardiovasculaires.

### Agents naturels

Les médicaments permettant de réduire le cholestérol plasmatique peuvent causer certains effets secondaires, tels que mentionnés plus haut.<sup>4</sup> De plus, seulement 50% des patients à haut risque de maladies cardiovasculaires atteignent les cibles de LDL-C avec des statines.<sup>44</sup> Ces éléments justifient l'intérêt pour les agents naturels pouvant cibler et réduire le niveau plasmatique de cholestérol, limitant ainsi la probabilité d'événements cardiovasculaires.

### Les acides gras oméga-3

D'origine animale ou végétale, les acides gras peuvent être saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés (PUFAs).<sup>4</sup> Les acides gras saturés promeuvent les maladies cardiovasculaires alors que les monoinsaturés ont un effet protecteur.<sup>4</sup>

Selon la position de la double liaison, on peut classifier les acides gras polyinsaturés en oméga-6 ou en oméga-3. Les acides gras oméga-6 sont pro-inflammatoires, alors que les acides gras oméga-3 sont plutôt anti-inflammatoires.<sup>4</sup> Les acides gras oméga-3 incluent le EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque). Les suppléments d'acides gras oméga-3 ont peu d'effet sur la cholestérolémie mais peuvent réduire la concentration plasmatique des triglycérides. Les méta-analyses et l'essai clinique STRENGTH n'ont pas démontré d'effets bénéfiques de la combinaison d'EPA et de DHA sur les événements cardiovasculaires.<sup>43</sup> Au contraire, les essais cliniques REDUCE-IT et JELIS ont montré une réduction significative du risque d'événements cardiovasculaires avec une forme purifiée d'EPA ethyl ester (icosapent ethyl, ou IPE).<sup>45,46</sup> L'IPE est maintenant approuvé au Canada pour la prévention cardiovasculaire des patients avec maladie athérosclérotique et/ou diabète et multiples facteurs de risque, en présence de triglycérides élevés.

### Les phytostérols

Les phytostérols, ou stérols provenant des plantes, permettent de réduire le taux plasmatique de cholestérol en agissant directement sur les micelles intestinales. L'absorption du cholestérol sera réduite partiellement via l'inhibition de l'émulsion qui rend ce lipide insoluble.<sup>4</sup> Les phytostérols se retrouvent dans la plupart des végétaux, comme le maïs, le soja et les graines de tournesol.<sup>4</sup> Un supplément de phytostérol peut donc abaisser modestement la cholestérolémie.

### Les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont considérées comme non-digestibles et non-absorbables puisqu'elles sont capables de résister aux enzymes digestives. Il y a plusieurs mécanismes qui sous-tendent l'effet hypolipidémiant des fibres alimentaires. Elles forment un complexe avec les gras, empêchant la lipase pancréatique de les digérer. Par ailleurs, les fibres fermentent dans le tube digestif et promeuvent la croissance de la microflore intestinale. Elles sont donc considérées comme des probiotiques qui améliorent la santé du tube digestif. Les probiotiques utilisent le cholestérol durant leur croissance, diminuant ainsi encore une fois la disponibilité de celui-ci pour

l'absorption.<sup>4</sup> Les fibres alimentaires sont contenues dans les noix, les haricots, les lentilles, les bleuets, les concombres, les carottes, le yogourt et dans les aliments fermentés.<sup>4</sup>

Les recherches sur les fibres alimentaires ont mené à la découverte du  $\beta$ -glucane, une fibre soluble contenue principalement dans l'avoine.<sup>6</sup> Sa structure chimique composée de molécules de glucose reliées par des liens  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3) et  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4) lui confère des propriétés physiques de viscosité et de solubilité qui lui permettent d'interférer dans le métabolisme du cholestérol.<sup>6</sup> Le  $\beta$ -glucane contenu dans l'avoine pourrait possiblement réduire les niveaux de cholestérol total et de LDL-C dans le sang en formant une couche visqueuse dans le petit intestin, limitant ainsi l'absorption de cholestérol et la réabsorption des acides biliaires.<sup>6</sup> Tel que mentionné plus haut dans la description des effets des résines séquestrices, la réabsorption réduite des acides biliaires cause ultimement une augmentation de l'expression des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes. Finalement, le  $\beta$ -glucane pourrait aussi possiblement réduire l'absorption des acides gras à longue chaîne et l'expression de gènes impliqués dans la synthèse d'acides gras et dans le métabolisme du cholestérol.<sup>6</sup>

Une étude utilisant des sondes bactériennes spécifiques a démontré que la consommation de granola à base d'avoine avait non seulement un effet hypocholestérolémiant mais aussi menait à une élévation des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* dans l'intestin.<sup>47</sup> Par la suite, plusieurs autres études ont démontré l'élévation des espèces *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Lactobacillus* dans l'intestin suite à la consommation de  $\beta$ -glucane d'avoine.<sup>6</sup> Ces espèces sont reconnues pour favoriser l'activité de l'hydrolase des sels biliaires bactériens (BSH), une enzyme qui agit en déconjugant les acides biliaires conjugués, ce qui les rend moins efficaces pour l'absorption du cholestérol. Comparativement aux acides conjugués qui sont activement réabsorbés par les entérocytes, les acides non-conjugués n'ont pas de système de recapture spécifique et sont donc passivement absorbés. Cela fait en sorte qu'ils sont absorbés plus lentement et donc, plus sujets à être excrétés. Par conséquent, une activité BSH bactérienne élevée est susceptible de réduire directement l'absorption de cholestérol par l'intestin. L'élévation de ses espèces dans l'intestin mène donc à une réduction de l'absorption du cholestérol.<sup>6</sup>



En 1997, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé les bénéfices de l'avoine à la suite de la revue de 33 essais cliniques dont 21 démontraient une baisse en cholestérol grâce à la consommation de  $\beta$ -glucane. La recommandation de la FDA est une dose minimale de 3 grammes par jour de  $\beta$ -glucane pour possiblement obtenir des effets sur le risque de maladies cardiovasculaires.<sup>48</sup>

## Objectifs du mémoire

L'étude faisant l'objet de ce mémoire a pour but de tester l'efficacité d'un nouveau supplément à base de beta-glucane produit par la compagnie Ceapro Inc. dans la réduction des taux plasmatiques de lipides et ainsi du risque des maladies cardiovasculaires.

Ma contribution dans la rédaction du mémoire et de l'étude a été d'analyser les résultats fournis par l'équipe de statisticien, faire la recension des écrits et rédiger le manuscrit.

## Chapitre 2 - Article Scientifique

## TITLE

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel group, Placebo-controlled Study To Determine the Efficacy and Safety of High-medium Molecular Weight Beta-glucan in Subjects With Hyperlipidemia With Or Without Statin Therapy

## AUTHORS and affiliations

Victoria Rioux-Labrecque BSc, Université de Montréal

Marieve Cossette, MSc, Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC)

Marianne Rufiange, PhD, Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC)

Denis Bilodeau, Ceapro

Marie-Claude Guertin, PhD, Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC)

Jean-Claude Tardif, MD, Montreal Heart Institute (MHI) Research Center

## ABSTRACT

**Background** Clinical evidence has suggested that the oat soluble fiber  $\beta$ -glucan might have lipid-lowering effects.

**Methods** A randomized double-blind trial was performed to assess the efficacy and safety of  $\beta$ -glucan supplementation in reducing lipid levels. Subjects with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) above 3.37 mmol/L when treated or not with a statin were randomly assigned to receive one of three daily doses of a tableted formulated  $\beta$ -glucan (1.5, 3 or 6 grams) or placebo. The primary efficacy endpoint was the change from baseline to 12 weeks in directly-measured LDL-C. Secondary endpoints of other lipid sub-fractions and safety were also assessed.

**Results** A total of 263 subjects were enrolled; 66 subjects were assigned to each  $\beta$ -glucan group (1.5, 3 and 6 grams) and 65 subjects to the placebo group. The change from baseline to 12 weeks in LDL-C was 0.08, 0.11 and -0.04 mmol/L in the 3  $\beta$ -glucan groups and -0.10 mmol/L in the placebo group ( $p=0.23$ , 0.18 and 0.72, respectively). The changes in total cholesterol, small LDL-C subclass particle concentration, non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, very low-density lipoprotein cholesterol and high sensitivity C-reactive protein were also not significant in the  $\beta$ -glucan groups when compared to placebo. Gastro-intestinal adverse events were reported in 23.4, 34.8 and 66.7% of patients in the  $\beta$ -glucan groups and in 36.9% in the placebo group ( $p<0.0001$ ).

**Conclusions** In subjects with LDL-C concentrations above 3.37 mmol/L, a tablet formulated  $\beta$ -glucan supplementation was not effective in reducing LDL-C concentration or other lipid sub-fractions when compared to placebo. Some modest decreases in weight and body-mass index were observed in the  $\beta$ -glucan 6 grams group but were not statistically significant compared to placebo.

**ABBREVIATIONS:**

AE	Adverse Event
BMI	Body Mass Index
CVD	Cardiovascular disease
CAD	Coronary artery disease
ECG	Electrocardiogram
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HbA1c	Glycated hemoglobin
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A
HsCRP	High sensitivity C-reactive protein
IDL-C	Intermediate-density lipoprotein cholesterol
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein (a)
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
SAE	Serious adverse event
TC	Total Cholesterol
TID	Three times per day
VLDL-C	Very low-density lipoprotein cholesterol

Cardiovascular disease (CVD) is the first cause of death in the world.<sup>1</sup> One of the major risk factors of atherosclerotic CVD is hyperlipidemia characterized by an elevated level of low-density lipoprotein cholesterol.<sup>2</sup> Statins remain the cornerstone of lipid-lowering therapy. However, a substantial number of patients, up to 50%, do not reach their guidelines-recommended therapeutic targets at maximally tolerated statin doses.<sup>3</sup> Side effects such as myalgias can affect quality of life and limit the dosage of statin used.<sup>4</sup> Although proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitors induce substantial reductions of LDL-C, they require regular injections and are expensive.<sup>5</sup> In contrast, the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and bile acid sequestrants reduce LDL-C modestly, and the latter class of agents can cause gastro-intestinal side effects and affect absorption of concomitant medications.<sup>4</sup>

$\beta$ -glucan is a soluble fiber found in oats that might have lipid-lowering effects.<sup>6</sup> Due to their structure,  $\beta$ -glucans create viscosity in the intestinal tract and bind to bile acids, potentially leading to decreased absorption of cholesterol and bile acids and increased expression of the hepatic LDL-C receptor.<sup>7</sup> In a randomized, single-blinded, controlled crossover study,  $\beta$ -glucan consumption modulated the gut microbiota on a molecular weight-dependent manner.<sup>8</sup> The European Food Safety Authority has suggested a minimum daily intake of 3 grams of oat  $\beta$ -glucans for potential cardiovascular effects.<sup>9</sup>

The present double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of high-medium molecular weight  $\beta$ -glucan on LDL-C and other lipid subfractions in subjects with hyperlipidemia.

## **METHODS**

### **Trial design**

In this phase 2, double-blind, randomized, multicenter clinical trial, subjects were assigned to receive one of three doses of  $\beta$ -glucan or placebo in a tiered fashion as follows (Figure 1): 1) the first set of 88 subjects received either 1.5 gram of  $\beta$ -glucan daily (1 tablet of 500 mg three times per day) or a matching placebo in a 3:1 ratio; 2) the next set of 88 subjects received either 3 grams of  $\beta$ -glucan daily (2 tablets of 500 mg three times per day) or a matching placebo in a 3:1 ratio; and 3) the last set of 88 subjects received either 6 grams of  $\beta$ -glucan daily (4 tablets of 500 mg three times per day) or a matching placebo in a 3:1 ratio for a treatment duration of 12 weeks.

The study was funded by Ceapro Inc. (Edmonton, Canada), which provided the study medication, an oat-derived  $\beta$ -glucan 500 mg tablet of high-medium molecular weight, and matching placebo. Study support activities of project coordination, site management and monitoring, data management, statistical oversight and analyses were performed by the Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC). Protocol and informed consent were granted ethical approval by Advarra Inc. and The Research Ethics and New Technology Development Committee (CÉRDNT) of the Montreal Health Institute prior to first subject screening at each of the 10 research centers in Canada that participated in the trial.

### **Trial population**

Adult subjects were eligible if they had hyperlipidemia with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels  $> 3.37$  mmol/L in fasting conditions at screening, a stable statin regimen for at least 6 weeks or no statin treatment at the time of informed consent and were willing to maintain stable standard cholesterol-lowering diet and physical activity level throughout the study. Subjects were

excluded if they used any lipid-modifying supplement or drug other than a statin in the last 30 days, were taking a nonsteroidal anti-inflammatory drug, or had a body-mass index  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, poorly controlled diabetes (HbA1C > 10%) or high blood pressure (mean systolic > 160 or < 100 mmHg and/or diastolic > 100 or < 60 mmHg), alcohol or drug abuse, or intolerance to oats. Written informed consent was obtained from all subjects before enrollment.

Subjects were advised to adopt a standard cholesterol-lowering diet (as per the American Heart Association Guidelines) and maintain stable their weight, exercise level, and lipid-modifying treatment regimen (including medications and supplements) from baseline on to the end of the treatment. Subjects will be receiving dietary counselling throughout the course of the treatment.

They were also recommended to abstain from or minimize alcohol intake.

Clinical evaluations occurred at 6- and 12-weeks following start of treatment for laboratory tests as well as clinical and safety assessments. At each visit, subjects were to return unused tablets and empty containers to the investigators as a measure of treatment compliance. Subjects were also contacted via telephone for assessment of adverse events 2 weeks after the end of treatment randomization phase.

### **Trial endpoints**

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to 12 weeks in directly-measured LDL-C. The secondary efficacy endpoints were the changes from baseline to 12 weeks in total cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), small LDL subclass particle concentration, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), and apolipoprotein B. Exploratory endpoints included changes from baseline to 12 weeks



in HDL-C, triglycerides, lipoprotein (a) and glycated hemoglobin (HbA1c). Safety was assessed by adverse events, vital signs, physical examination, 12-lead electrocardiogram, and laboratory analyses (hematology, biochemistry). Lab measurements will take place at the different research centers.

### **Statistical methods and analysis**

Sample size computation was based on the primary endpoint. Based on previous literature, a mean difference of change in LDL-C of 0.30 mmol/L was expected between the placebo group and at least one of the active groups.<sup>10</sup> The expected standard deviation of the change in LDL-C was 0.50 mmol/L. To reach a power of 80% in detecting this difference with a two-tailed significance level of 0.0167 (to account for the main comparisons of the three  $\beta$ -glucan groups versus placebo), 60 subjects per group were required for a total of 240 subjects. To account for loss to follow-up of 9%, 264 subjects (66 subjects per treatment group) were to be randomized. The randomized list was generated by the Interactive Web Response System (IWRS) provider, used blocks of size 4 and was stratified by study center.

Efficacy analyses were conducted according to the intention-to-treat (ITT) principle on all randomized patients. The primary efficacy endpoint was compared between treatment groups using a repeated measures analysis of covariance model. More specifically, the dependent variable was the change from baseline in LDL-C (change calculated as post-randomization concentration minus randomization concentration) and the model included treatment group, time (6 weeks and 12 weeks) and treatment group x time interaction as factors, as well as LDL-C at baseline and LDL-

C at baseline x time interaction. Contrasts under this model allowed for the three main comparisons ( $\beta$ -glucan 1.5 gram versus placebo,  $\beta$ -glucan 3 grams versus placebo, and  $\beta$ -glucan 6 grams versus placebo) to be conducted at the 0.0167 significance level to maintain the overall type 1 error to 0.05. Estimates of the changes within groups and of the between-group differences are also presented along with 95% confidence intervals.

Secondary and exploratory endpoints are expressed as change from baseline to 12 weeks and were analyzed as the primary endpoint, with the exception that tests were conducted at the 0.05 significance level. The following pre-specified subgroup analyses were conducted for the primary endpoint: mild versus severe hypercholesterolemia ( $< 4.1$  mmol/L versus  $\geq 4.1$  mmol/L), male versus female, diabetic versus non-diabetic, hypertensive versus non-hypertensive, age  $< 65$  years versus  $\geq 65$  years, and treated versus not treated with a statin at baseline. For subgroup analyses, analysis of covariance models on the change from baseline to 12 weeks in LDL-C were used. These models included a factor for the LDL-C value at baseline, as well as factors for the treatment group, the subgroup variable, and the treatment group x subgroup variable interaction. This interaction term determined the impact of the subgroup on the treatment effect. For descriptive purposes, estimates of treatment effect are presented within each subgroup.

Safety analyses were mainly descriptive and conducted on the safety population of patients who received at least one dose of study treatment. All analyses were conducted using SAS version 9.4.

## RESULTS

### Patients

Trial enrollment began in June 2019 and was completed in May 2021, and the last patient visit occurred in September 2021. A total of 506 patients were screened, of whom 263 (52.0%) underwent randomization. Details regarding the disposition of patients are provided in Figure 2.

The characteristics of randomized patients at baseline are shown in Table 1. The mean age of the subjects was  $59.8 \pm 9.9$  years, 64.3% were women, 94.3% were white, 29.7% had hypertension, 6.8% had diabetes, and 11.8% had a history of cardiovascular disease. A stable statin treatment regimen was taken by 6.1% of subjects at the time of randomization.

At baseline, mean LDL-C level was  $4.27 \pm 0.86$  mmol/L, mean total cholesterol level was  $6.25 \pm 0.98$  mmol/L, mean non-HDL-C level was  $4.88 \pm 0.95$  mmol/L, mean small LDL subclass particle concentration was  $549.5 \pm 406.0$  mmol/L, mean Apo B level was  $1.31 \pm 0.24$  g/L, and median hsCRP level was 1.8 mg/L (interquartile range, 0.8 to 3.7 mg/L).

During the trial, the study medication was prematurely discontinued in 6.3% of subjects (n=4) in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram daily group, 13.6% of subjects (n=9) in the  $\beta$ -glucan 3 grams daily group, 19.7% of subjects (n=13) in the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, and 13.8% of subjects (n=9) in the placebo group. The majority (64.9%) of these premature study medication discontinuations were due to adverse events. A total of 255 subjects (97.0%) completed all study visits. The mean treatment compliance was 85.5% and the median treatment exposure was 84 days interquartile range (81 days, 85 days).

## Efficacy Endpoints

The adjusted mean change from randomization to 12 weeks in the primary endpoint of directly-measured LDL-C was 0.08 mmol/L (95% CI, -0.08 to 0.23 mmol/L,  $p=0.23$ ) in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram daily group, 0.11 mmol/L (95% CI, -0.09 to 0.31 mmol/L,  $p=0.18$ ) in the  $\beta$ -glucan 3 grams daily group, -0.04 mmol/L (95% CI, -0.23 to 0.14 mmol/L,  $p=0.72$ ) in the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, and -0.10 mmol/L (95% CI, -0.34 to .014 mmol/L) in the placebo group (Table 2).

There were no statistically significant differences in the change at 12 weeks in directly-measured LDL-C between the  $\beta$ -glucan treatment groups and the placebo group in the per-protocol population, which excluded patients with major protocol deviations and/or with compliance less than 80% or 70% (results not shown). There was also no statistically significant relationship between the  $\beta$ -glucan dose level and the change at 12 weeks in directly-measured LDL-C (coefficient estimate of the linear dose term=0.24 (95% CI, -1.53 to 2.01,  $p=0.79$ ), using a dose-response model.

The adjusted mean change at 12 weeks in non-HDL-C was 0.07 mmol/L (95% CI, -0.06 to 0.20 mmol/L,  $p=0.93$ ) in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram daily group, 0.15 mmol/L (95% CI, 0.02 to 0.28 mmol/L,  $p=0.37$ ) in the  $\beta$ -glucan 3 grams daily group, 0.15 mmol/L (95% CI, 0.02 to 0.28 mmol/L,  $p=0.35$ ) in the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, and 0.06 mmol/L (95% CI, -0.07 to 0.20 mmol/L) in the placebo group. The results for all secondary efficacy endpoints including apoB, VLDL-C and highly-sensitive C-reactive protein concentrations are shown in Table 3.

There were no statistically significant differences between the  $\beta$ -glucan groups and the placebo group for the exploratory endpoints (Table 4).

### Subgroup and additional analyses

When the change in LDL-C concentration was analyzed broken down by statin treatment, there were no statistically significant differences between the active groups and the placebo group within the subgroup of patients taking a statin (n=15) or within the subgroup of those not taking a statin (n=243) at baseline. The interaction between statin treatment at baseline and treatment group was not significant ( $p = 0.31$ ). There were also no differences in the change of LDL-C between the active groups and the placebo group in males (n=92) and in females (n=166), and the interaction between sex and treatment group was not statistically significant ( $p = 0.60$ ). Similarly, there were no statistically significant differences in the change of LDL-C between the active groups and the placebo group in the subgroup of patients with LDL-C  $\geq 4.1$  mmol/L (n=132) or those with LDL-C  $< 4.1$  mmol/L (n=126) at baseline; the interaction between the severity of hypercholesterolemia at baseline and treatment group was not significant ( $p = 0.23$ ).

The adjusted mean change from randomization to 12 weeks in body-mass index was 0.06 kg/m<sup>2</sup> (95% CI, -0.11 to 0.22 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.89$ ) in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram daily group, 0.01 kg/m<sup>2</sup> (95% CI, -0.16 to 0.18 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.81$ ) in the  $\beta$ -glucan 3 grams daily group, -0.09 kg/m<sup>2</sup> (95% CI, -0.26 to 0.08 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.27$ ) in the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, and 0.04 kg/m<sup>2</sup> (95% CI, -0.13 to 0.21 kg/m<sup>2</sup>) in the placebo group. The adjusted mean change in patient weight was 0.19 kg (95% CI, -0.28 to 0.66 kg,  $p=0.80$ ), -0.04 kg (95% CI, -0.51 to 0.43 kg,  $p=0.67$ ), and -0.22 kg (95% CI, -0.69 to 0.26 kg,  $p=0.35$ ) in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram, 3 grams and 6 grams daily groups respectively, and 0.11 kg (95% CI, -0.37 to 0.58 kg) in the placebo group.

## **Safety and adverse events**

The incidence of adverse events (Table 5) was 46.9% in the  $\beta$ -glucan 1.5 gram daily group, 54.5% in the  $\beta$ -glucan 3 grams daily group, 74.2% in the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, and 56.9% in the placebo group ( $p=0.01$ ). Adverse events considered related to the study medication were reported in 12.5, 30.3 and 63.6% of patients in the  $\beta$ -glucan groups and in 33.8% of patients in the placebo group ( $p<0.0001$ ). The incidence of gastro-intestinal adverse events was 23.4, 34.8 and 66.7% of patients in the  $\beta$ -glucan groups and 36.9% in the placebo group ( $p<0.0001$ ).

There was a total of four serious adverse events reported for three patients during the study: one patient from the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group experienced osteoarthritis followed by pulmonary embolism, one other patient from the same group presented a transient ischemic attack, and one patient from the placebo group suffered a myocardial infarction. All serious adverse events were resolved or stabilized, and no death occurred.

## **DISCUSSION**

In this randomized, double-blind clinical trial of subjects with LDL-C above 3.37 mmol/L,  $\beta$ -glucan supplementation at daily doses of 1.5, 3 and 6 grams did not affect the primary endpoint of change in LDL-C compared with placebo. There were also no significant effects of  $\beta$ -glucan on other lipid subfractions and lipoproteins including non-HDL-C, Apo B, small LDL subclass particle concentration, VLDL-C, triglycerides, Lp(a) and HDL-C, as well as other biomarkers such as HbA1C and hsCRP.

There were modest decreases in weight and body-mass index from baseline to 12 weeks in patients assigned to the  $\beta$ -glucan 6 grams daily group, but the differences were not statistically significant compared to placebo. Further studies are needed to assess the effects of  $\beta$ -glucan on body weight.

The absence of a statistically significant difference can be explained in two ways, either a lack of statistical power or a lack of a real difference between groups. The size of the sample under study may have not been large enough to detect a difference. For the primary endpoint, the change in LDL-C levels, we did a sample size calculation to have a statistical power strong enough to detect a difference of 0.30 mmol/L between placebo groups and the active groups. No statistically significant difference may have been observed since the actual difference between the groups was less than 0.30 mmol/L. Indeed, the biggest difference was between the placebo group and the beta-glucan 6g group and it was of the order of only 0.10 mmol/L. A larger sample size may have been suitable to observe a smaller statistical difference.

A lack of real difference between groups is also plausible for many different reasons. The  $\beta$ -glucan fiber has a linear structure that can be easily depolymerized during processing, leading to reduced viscosity.<sup>4</sup> Some forms of processing during the production of dietary fiber concentrates and extracts will lower the molecular weight of the fiber, thereby reducing their viscosity and potentially interfering with the lipid-lowering effect.<sup>11</sup> Clinical studies of  $\beta$ -glucan supplementation have yielded contradictory results. The possible reasons for this are that  $\beta$ -glucan molecules of the tablet formulation may not have completely solubilized within the intestine, or the range of dose

tested was not large enough or the molecular weight of the  $\beta$ -glucan was reduced by food processing or storage.<sup>12</sup> The results of the present study apply only to the specific  $\beta$ -glucan product tested.  $\beta$ -glucan extracted from different organisms, like barley and mushrooms, have different characteristics and might result in different effects.<sup>13</sup> Therefore, this does not lead to the conclusion that  $\beta$ -glucan is not effective in reducing the risk of cardiovascular disease. Indeed, a clinical trial evaluating the effect of a 3g oat beta-glucan supplement has proven that other formulations of beta-glucan have induced significant changes in LDL-C levels.<sup>14</sup>

This study had limitations. The lipid-lowering effect observed could have been greater if patients were on a diet with a higher intake of saturated fat, like in a western diet. There were only a small number of patients treated with a statin in this study. The potentially additive effects of  $\beta$ -glucan and statin therapy were therefore not evaluated. The duration of follow-up was 12 weeks, which should have sufficient to detect an effect on LDL-C but perhaps not on weight change.

In conclusion, in this double-blind, placebo-controlled, randomized trial,  $\beta$ -glucan in daily doses of 1.5, 3 and 6 grams did not reduce LDL-C concentration or other lipoprotein subfractions in patients with hyperlipidemia. A clinical trial of longer duration with higher dosages of  $\beta$ -glucan would be needed to evaluate a potential effect on change in weight. It would also be interesting to reproduce this trial while comparing a high-fat diet to a low-fat diet with a greater control on the diet with food diaries for example.



## ACKNOWLEDGEMENTS

The study was funded by Ceapro. The Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC) managed the trial and is a division of the Montreal Heart Institute. There were no conflict of interests in this trial.

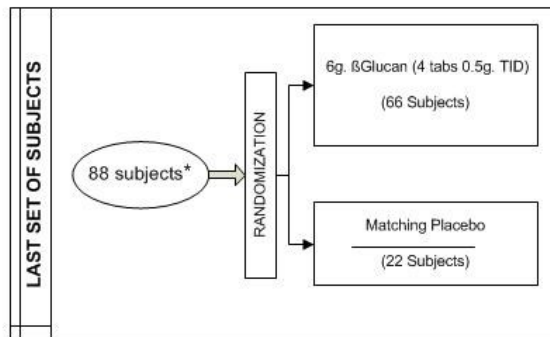
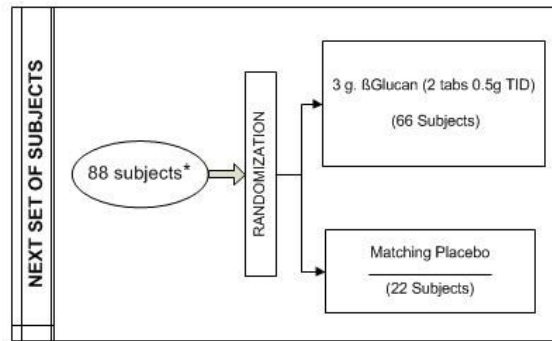
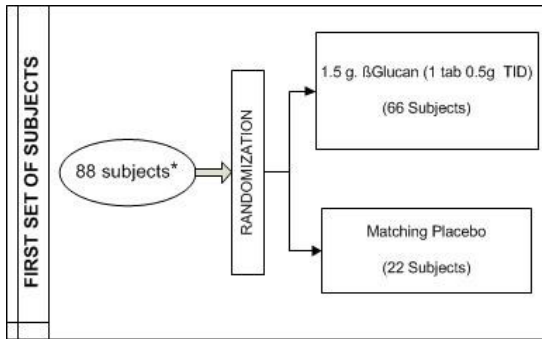
## Bibliographic References

- [1] Public Health Agency of Canada. (2017). *Heart Disease in Canada*. Retrieved from <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/heart-disease-canada.html>
- [2] Rosenson, R. S. (2004). Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*, 173(1), 1-12. doi:10.1016/s0021-9150(03)00239-9
- [3] Santos, R. D., Waters, D. D., Tarasenko, L., Messig, M., Jukema, J. W., Chiang, C. W., Ferrieres, J. et Foody, J. A. M. (2012). A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis*, 224(1), 150-153. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.052>
- [4] Almarzooq, Z., & Singh, P. (2016). Cholesterol-Lowering Drugs and Therapies in Cardiovascular Disease. In C. Huang & C. Freter (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs* (pp. 79-106). Croatia: Intechopen.
- [5] Pignone, M. (2021). Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease. In M. W. Freeman (Ed.), *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 30, 2021).
- [6] Nwachukwu, I. D., Devassy, J. G., Aluko, R. E., & Jones, P. J. (2015). Cholesterol-lowering properties of oat  $\beta$ -glucan and the promotion of cardiovascular health: did Health Canada make the right call? *Appl Physiol Nutr Metab*, 40(6), 535-542. doi:10.1139/apnm-2014-0410
- [7] Henrion, M., Francey, C., L e, K.-A., & Lamothe, L. (2019). Cereal B-Glucans: The Impact of Processing and How It Affects Physiological Responses. *Nutrients*, 11(8), 1729. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1729>
- [8] Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 100(6), 1413-1421. doi:10.3945/ajcn.114.086108
- [9] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition & Allergies. (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans from oats and barley and

maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1236, 1299), increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 851, 852), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 821, 824), and “digestive function” (ID 850) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9(6), 2207. doi:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2207>

- [10] Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)* 2018;150(10):398-402.
- [11] Harisa, G., Attia, S., & Allah, G. (2016). Natural Cholesterol Busters. In C. Huang & C. Freter (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs* (pp. 1-16). Croatia: Intechopen.
- [12] Poppitt, S. D. (2007). Soluble fibre oat and barley beta-glucan enriched products: can we predict cholesterol-lowering effects? *Br J Nutr*, 97(6), 1049-1050. doi:10.1017/s0007114507690023
- [13] Sima, P., Vannucci, L., & Vetvicka, V. (2018).  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *Int J Mol Med*, 41(4), 1799-1808. doi:10.3892/ijmm.2018.3411
- [14] Cicero, A., Fogacci, F., Veronesi, M., Strocchi, E., Grandi, E., Rizzoli, E., Poli, A., Marangoni, F., & Borghi, C. (2020). A randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and inTestinal Health (BELT) Study. *Nutrients*, 12(3), 686. <https://doi.org/10.3390/nu12030686>

Figure 1 Study design



\* Subjects treated or not with a statin at baseline

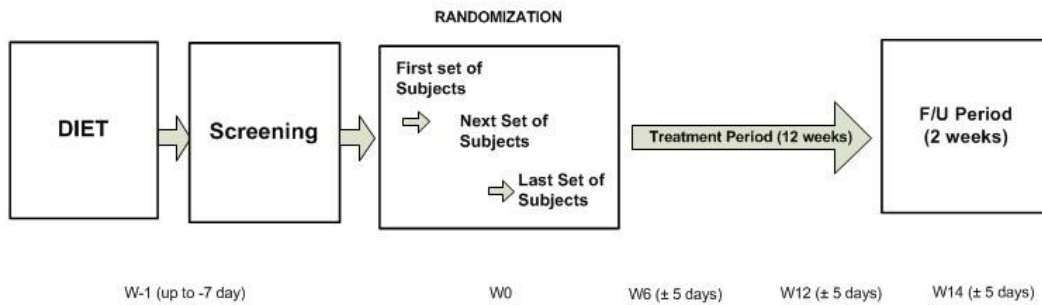


Figure 2 Subject disposition

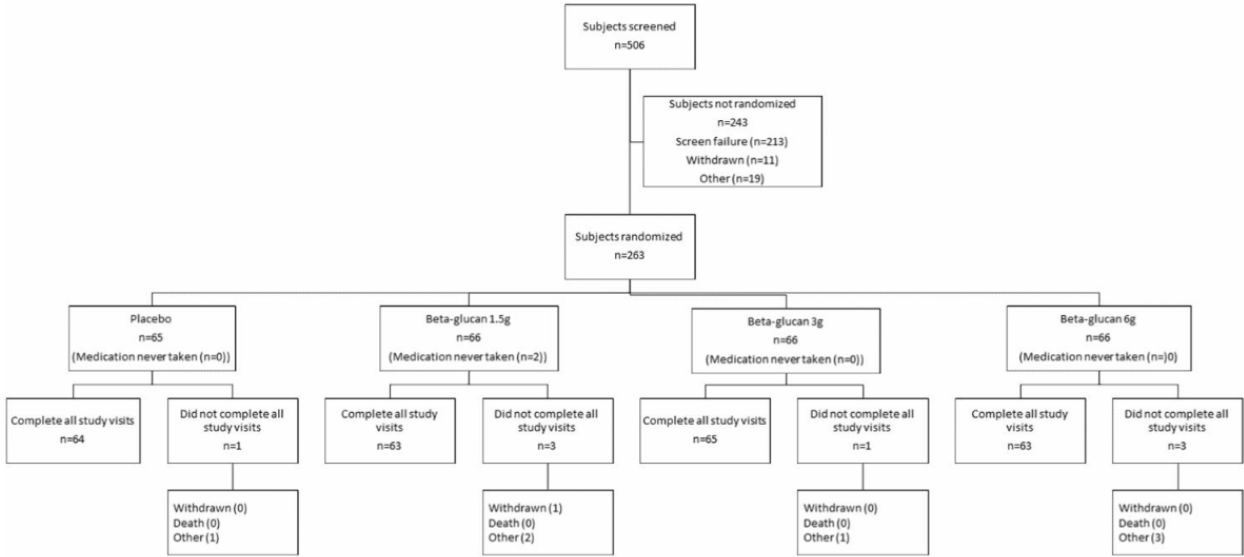


Table 1. Characteristics of the patients (intention-to-treat population). \*

	Placebo N = 65	$\beta$ -glucan 1.5 gram N = 66	$\beta$ -glucan 3 grams N = 66	$\beta$ -glucan 6 grams N = 66	All N = 263
Age - years	58.7 $\pm$ 9.1	59.0 $\pm$ 10.6	59.8 $\pm$ 10.7	61.7 $\pm$ 9.3	59.8 $\pm$ 9.9
Female gender – no. (%)	37 (56.9)	39 (59.1)	45 (68.2)	48 (72.7)	169 (64.3)
White race - no. (%)	62 (95.4)	58 (87.9)	62 (93.9)	66 (100.0)	248 (94.3)
Diabetes mellitus - no. (%)	6 (9.2)	7 (10.6)	4 (6.1)	1 (1.5)	18 (6.8)
Hypertension – no. (%)	17 (26.2)	20 (30.3)	22 (33.3)	19 (28.8)	78 (29.7)
Past or current smoker – no. (%)	43 (66.2)	32 (48.5)	34 (51.5)	33 (50.0)	142 (54.0)
Peripheral vascular disease – no. (%)	2 (3.1)	3 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	6 (2.3)
Cardiovascular disease – no. (%)	6 (9.2)	10 (15.2)	6 (9.1)	9 (13.6)	31 (11.8)
Gastrointestinal disease – no. (%)	15 (23.4)	25 (41.0)	21 (31.8)	25 (37.9)	86 (33.5)
Statin treatment at randomization – no. (%)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.5)	4 (6.1)	16 (6.1)

\*The intention-to treat population includes all randomized subjects.

Continuous variables are presented with mean  $\pm$  standard deviation

**Table 2. Primary efficacy endpoint of change in directly-measured LDL-C (ITT population)**

	Placebo N = 65	β-glucan 1.5 gram N = 66	β-glucan 3 grams N = 66	β-glucan 6 grams N = 66
Baseline (mmol/L)	4.38 ± 1.09	4.14 ± 0.88	4.29 ± 0.86	4.24 ± 0.56
12 weeks (mmol/L)	4.26 ± 1.16	4.26 ± 0.95	4.39 ± 1.10	4.21 ± 0.80
Change from baseline to 12 weeks (mmol/L)	-0.13 ± 1.03	0.11 ± 0.60	0.09 ± 0.81	-0.03 ± 0.79
Adjusted mean change (95% CI)	-0.10 (-0.34, 0.14)	0.08 (-0.08, 0.23)	0.11 (-0.09, 0.31)	-0.04 (-0.23, 0.14)
Contrast of β-glucan versus placebo				
Difference in adjusted means (95% CI)	—	0.17 (-0.11, 0.46)	0.21 (-0.10, 0.52)	0.05 (-0.25, 0.36)
P-value		0.23	0.18	0.72

\*P-value for difference in adjusted means between active group and placebo

**Table 3. Secondary endpoints of changes in lipid and inflammation biomarkers (ITT population)**

		Placebo	β-glucan 1.5 gram	β-glucan 3 grams	β-glucan 6 grams
Total Cholesterol (mmol/L)	Baseline	6.29 ± 1.06	6.11 ± 0.94	6.32 ± 1.21	6.27 ± 0.61
	12 weeks	6.35 ± 1.07	6.26 ± 1.08	6.48 ± 1.31	6.44 ± 0.67
	Change <sup>[a]</sup>	0.06 (-0.08, 0.20)	0.10 (-0.03, 0.24)	0.17 (0.03, 0.30)	0.17 (0.03, 0.31)
	P-value	—	0.66	0.29	0.26
Non-HDL-C (mmol/)	Baseline	4.90 ± 1.03	4.83 ± 0.95	4.96 ± 1.17	4.82 ± 0.58
	12 weeks	4.96 ± 1.06	4.92 ± 1.07	5.10 ± 1.25	4.97 ± 0.65
	Change	0.06 (-0.07, 0.20)	0.07 (-0.06, 0.20)	0.15 (0.02, 0.28)	0.15 (0.02, 0.28)
	P-value	—	0.93	0.37	0.35
Small LDL (nmol/L)	Baseline	507.9 ± 364.7	651.4 ± 475.9	573.6 ± 402.1	471.0 ± 362.7
	12 weeks	476.5 ± 387.4	653.3 ± 505.0	518.7 ± 374.9	446.9 ± 361.8
	Change <sup>[a]</sup>	-32.5 (-133.2, 68.2)	54.4 (-24.0, 132.8)	-30.1 (-109.9, 49.6)	-42.4 (-110.9, 26.1)
	P-value	—	0.17	0.97	0.87
Apo B (g/L)	Baseline	1.32 ± 0.25	1.30 ± 0.25	1.34 ± 0.29	1.27 ± 0.15
	12 weeks	1.33 ± 0.25	1.33 ± 0.29	1.36 ± 0.31	1.29 ± 0.17
	Change <sup>[a]</sup>	0.02 (-0.02, 0.05)	0.03 (-0.02, 0.07)	0.03 (-0.01, 0.07)	0.01 (-0.02, 0.05)
	p-value	—	0.71	0.65	0.93
VLDL-C (mmol/L)	Baseline	0.70 ± 0.28	0.82 ± 0.38	0.83 ± 0.47	0.66 ± 0.27
	12 weeks	0.77 ± 0.39	0.82 ± 0.40	0.86 ± 0.47	0.72 ± 0.27
	Change <sup>[a]</sup>	0.05 (-0.30, 0.14)	0.01 (-0.07, 0.08)	0.05 (-0.03, 0.13)	0.04 (0.002, 0.09)
	p-value	—	0.40	0.94	0.82
HsCRP (mg/L)	Baseline <sup>[b]</sup>	1.85 (0.80 - 4.10)	1.60 (1.00 - 3.30)	1.85 (0.90 - 4.10)	1.60 (0.70 - 3.00)
	12 weeks <sup>[b]</sup>	2.05 (0.80 - 4.50)	1.60 (1.00 - 3.50)	2.25 (0.90 - 3.70)	1.20 (0.80 - 3.70)
	Change <sup>[c]</sup>	5.70 (-7.07, 20.22)	3.38 (-10.18, 18.98)	7.30 (-5.89, 22.33)	-5.09 (-22.08, 15.61)
	p-value	—	0.82	0.87	0.36

HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol, LDL = Low density lipoprotein, Apo B = Apolipoprotein B, VLDL-C =

Very low density lipoprotein cholesterol, HsCRP = High sensitivity C-reactive protein

<sup>[1]</sup> Adjusted mean change (95% confidence interval)

<sup>[2]</sup> Median with interquartile range

<sup>[3]</sup> Adjusted geometric mean percent change (95% confidence interval)

\*P-value for difference in adjusted means of active group versus placebo



**Table 4. Exploratory endpoints of changes in lipid and other biomarkers (ITT population)**

		Placebo	β-glucan 1.5 gram	β-glucan 3 grams	β-glucan 6 grams
HDL-C (mmol/L)	Baseline	1.37 ± 0.34	1.29 ± 0.33	1.35 ± 0.37	1.46 ± 0.32
	12 weeks	1.36 ± 0.33	1.34 ± 0.39	1.35 ± 0.37	1.47 ± 0.31
	Change <sup>[a]</sup>	-0.01 (-0.04, 0.03)	0.04 (0.002, 0.07)	-0.01 (-0.05, 0.04)	0.02 (-0.01, 0.05)
	P-value	—	0.07	0.93	0.25
TG (mmol/L)	Baseline <sup>[b]</sup>	1.42 (1.03 - 1.80)	1.60 (1.18 - 2.21)	1.55 (1.13 - 2.05)	1.31 (1.03 - 1.66)
	12 weeks <sup>[b]</sup>	1.41 (1.09 - 1.98)	1.53 (1.18 - 2.25)	1.66 (1.21 - 2.34)	1.48 (1.21 - 1.91)
	Change <sup>[c]</sup>	4.64 (-3.52, 13.50)	0.58 (-6.68, 8.41)	6.89 (-1.15, 15.59)	8.57 (2.59, 14.91)
	P-value	—	0.48	0.71	0.46
Lp(a) (g/L)	Baseline	0.34 ± 0.33	0.38 ± 0.36	0.34 ± 0.32	0.34 ± 0.36
	12 weeks	0.35 ± 0.35	0.38 ± 0.38	0.34 ± 0.32	0.35 ± 0.37
	Change <sup>[a]</sup>	0.01 (-0.01, 0.03)	0.001 (-0.02, 0.03)	0.003 (-0.02, 0.02)	0.01 (-0.01, 0.02)
	P-value	—	0.67	0.72	0.90
HbA1c (%)	Baseline	5.80 ± 0.60	5.89 ± 1.13	5.76 ± 0.64	5.67 ± 0.34
	12 weeks	5.91 ± 0.97	5.85 ± 0.80	5.79 ± 0.73	5.72 ± 0.32
	Change <sup>[a]</sup>	0.12 (-0.03, 0.27)	-0.02 (-0.08, 0.05)	0.02 (-0.05, 0.10)	0.03 (-0.02, 0.07)
	p-value	—	0.11	0.27	0.25

HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol, TG = Triglycerides, Lp(a) = Lipoprotein (a), HbA1c = Glycated hemoglobin

<sup>[a]</sup> Adjusted mean change (95% confidence interval)

<sup>[b]</sup> Median with interquartile range

<sup>[c]</sup> Adjusted geometric mean percent change (95% confidence interval)

**Table 5. Adverse events (Safety population). \***

Event	Placebo N = 65	β-glucan 1.5 gram N = 64	β-glucan 3 grams N = 66	β-glucan 6 grams N = 66	All N = 261
Any adverse event – no. patients (%)	37 (56.9)	30 (46.9)	36 (54.5)	49 (74.2)	152 (58.2)
Any related adverse event - no. patients (%)	22 (33.8)	8 (12.5)	20 (30.3)	42 (63.6)	92 (35.2)
Adverse events – no. patients (%)					
Gastrointestinal disorders	24 (36.9)	15 (23.4)	23 (34.8)	44 (66.7)	106 (40.6)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.1)	3 (4.7)	3 (4.5)	3 (4.5)	11 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (10.8)	2 (3.1)	5 (7.6)	7 (10.6)	21 (8.0)
Nervous system disorders	3 (4.6)	3 (4.7)	7 (10.6)	2 (3.0)	15 (5.7)
Any serious adverse events - no. patients (%)	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)	3 (1.1)
Serious adverse events - no. patients (%)					
Myocardial infarction	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.4)
Osteoarthritis	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.4)
Transient ischemic attack	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.4)

\* Presented on the safety population that included all randomized patients who received at least one dose of β-glucan or placebo.

## Chapitre 3 - Discussion

Contrairement aux attentes, les résultats de l'étude suggèrent que le  $\beta$ -glucane n'est pas efficace dans la réduction des niveaux de lipoprotéines dans le sang. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats.

L'absence de différence statistiquement significative peut s'expliquer de deux façons, soit par un manque de puissance statistique ou par une absence de différence réelle entre les groupes.

Dans le premier cas, la taille de l'échantillon à l'étude ne serait pas assez grande pour détecter une différence. Pour le critère primaire, soit le changement dans le taux de LDL-C, nous avons fait un calcul de taille d'échantillon afin d'avoir une puissance statistique assez forte pour détecter une différence de 0.30 mmol/L entre le groupe placebo et les groupes actifs. Il se peut qu'aucune différence statistique significative n'ait été observée puisque la différence réelle entre les groupes était inférieure à 0.30 mmol/L. En effet, la plus grande différence se trouvait entre le groupe placebo et le groupe beta-glucane 6g et elle était de l'ordre de 0.10 mmol/L seulement. Il aurait été important de prendre une taille d'échantillon adaptée pour observer une différence statistique inférieure.

Pour ce qui est de l'absence de différence réelle entre les groupes, plusieurs hypothèses existent. La recherche sur les effets du  $\beta$ -glucane est parsemée de contradictions puisque plusieurs études démontrent des résultats différents. Les chercheurs expliquent cette incohérence de plusieurs façons dont les propriétés physico-chimiques du  $\beta$ -glucane, les différences dans le taux de cholestérol initial chez les sujets étudiés et les différences génétiques dans la population.<sup>49</sup>

Tout d'abord, les propriétés physico-chimiques du  $\beta$ -glucane peuvent varier d'une étude à l'autre. La viscosité du  $\beta$ -glucane est influencée par la taille de la molécule. Ainsi, si la taille moléculaire est réduite, la viscosité diminue et l'efficacité du  $\beta$ -glucane aussi.<sup>49</sup> Un vaste essai contrôlé fait en 2010 a confirmé que la capacité des produits d'avoine à réduire le cholestérol était directement proportionnelle à la taille moléculaire des molécules de  $\beta$ -glucane. Les molécules avec des tailles

moléculaires élevées (2,2 millions de g/mol) ou moyennes (850 000 g/mol à 530 000 g/mol) réduisaient significativement le cholestérol LDL alors que celles avec des valeurs faibles (210 000 g/mol) se sont avérées inefficaces.<sup>50</sup>

Dans la présente étude, les tailles moléculaires sont définies comme moyennes à élevées mais comme les procédures de transformation des aliments à base d'avoine ne sont pas décrites, il est difficile de prévoir leur impact sur la taille moléculaire.<sup>6</sup> Les procédures de transformation des aliments comme la cuisson ou l'extraction influencent grandement la taille moléculaire puisque toutes ces méthodes de traitement passent par la dégradation de polysaccharides. En revanche, elles sont rarement décrites dans les essais et les changements induits sont durs à prévoir. En conséquence, ce paramètre est rarement spécifié et cela peut expliquer la divergence dans les résultats.<sup>51,52</sup>

À ce jour, il n'existe pas de méthode établie pour prédire si un produit de beta-glucane transformé sera efficace dans la réduction du cholestérol sanguin.<sup>53</sup> La seule directive établie est la quantité d'avoine à utiliser, soit 3 g/ jour, sans aucune considération pour la taille moléculaire. C'est pourquoi il serait pertinent que chaque essai clinique décrive les procédures de traitement utilisées ainsi que le cultivar d'avoine et les conditions de croissance de l'avoine utilisé, des facteurs qui influencent aussi grandement l'efficacité du  $\beta$ -glucane puisque la concentration en beta-glucane peut varier de 1.8 à 7% d'un cultivar d'avoine à l'autre.<sup>53</sup> Il est important d'avoir une compréhension approfondie de la structure des polymères de  $\beta$ -glucane afin de comprendre l'effet des procédures sur la taille moléculaire.<sup>49</sup> De cette façon, les comparaisons entre essais cliniques seraient plus informatives.<sup>54</sup>

La variation du taux de cholestérol de base des sujets dans les essais cliniques peut également expliquer certaines des différences dans les résultats. Les changements sont proportionnels au taux de base donc en général on s'attend à voir un changement plus drastique chez un sujet avec des taux lipidiques plus élevés que chez un sujet avec des taux lipidiques plus bas.<sup>55</sup> Les sujets admis dans l'étude devaient avoir un taux de LDL-C > 3.37 mmol/L à la visite de sélection. Considérant que les niveaux de LDL-C sont considérés élevés à partir d'environ 4.1 mmol/L, il aurait

été intéressant d'évaluer l'effet de cette molécule de beta-glucane sur des sujets avec des taux de LDL-C supérieurs à 4.1 mmol/L afin de voir si les changements sont plus significatifs.<sup>17</sup> On voit cet effet aussi lorsqu'on analyse les changements dans les taux de LDL-C selon la sévérité de l'hypercholestérolémie au départ. Les sujets avec des niveaux > 4.14 mmol/L semblent avoir une plus grande réduction des taux de LDL-C que les sujets avec des niveaux < 4.14 mmol/L, bien que la différence ne soit pas significative.

La génétique a aussi pu entraîner une variabilité dans les résultats. Le profil lipidique est un trait héréditaire puisque la capacité à métaboliser les lipides dépend de récepteurs spécifiques. Chez une personne atteinte de dyslipidémie génétique monogénique, les récepteurs spécifiques ne sont pas capables de retirer les lipides de la circulation en raison d'une ou plusieurs mutations dans les gènes qui régulent le métabolisme des lipides. La combinaison de gènes causant les maladies varie d'une population à l'autre et d'une ethnie à l'autre. En conséquence, il faut adapter et personnaliser le traitement pour chaque population.<sup>21</sup> D'une ethnie à l'autre, l'interaction entre les gènes et l'environnement peut se différencier, affectant ainsi l'efficacité des médicaments. Plusieurs familles de protéines par leurs différentes expressions d'un individu à l'autre vont causer des différences dans la métabolisation des médicaments ou dans la manifestation de l'hypercholestérolémie. Il a été noté dans certaines études que les caucasiens répondaient moins bien au beta-glucane que les non-caucasiens.<sup>55</sup> Étant donné que les caucasiens représentent la majorité des participants de l'étude, il est possible que cette relation ait eu un impact sur les résultats. Puisque les groupes sont inégaux, il est impossible d'évaluer la véracité de la relation entre l'ethnicité et l'efficacité du beta-glucane. Il est important d'avoir des groupes démographiques représentatif de la population afin de pouvoir généraliser les résultats. Dû au manque de diversité ethnique, je ne crois pas que la population dans cette étude soit représentative de la population canadienne et que les résultats ne sont donc pas généralisables.

Finalement, le  $\beta$ -glucane influence la composition en espèces bactériennes de notre microbiote intestinal. Inversement, dû à un manque d'enzymes nécessaires à sa digestion, le  $\beta$ -glucane est plutôt fermenté dans le tractus gastro-intestinal grâce à des enzymes produites par le microbiote

intestinal. Ainsi, la digestion de ses fibres dépend de la diversité en espèces bactériennes du microbiote.<sup>56</sup> Ce facteur rajoute à l'imprévisibilité des études sur l'efficacité du  $\beta$ -glucane puisque celle-ci dépend des espèces bactériennes présentes dans l'intestin. La composition en espèces bactériennes du microbiote varie énormément chez un même individu, selon l'âge et l'alimentation, mais varie aussi énormément d'une population à l'autre en raison de l'environnement.<sup>57</sup> Il a été démontré qu'il y a des variations significatives dans la composition du microbiome chez les individus de différentes catégories de race et d'ethnicité.<sup>57</sup>

Comme mentionné plus haut, 95% des sujets étaient caucasiens donc cela représente très peu les différentes populations. Il aurait fallu avoir une plus grande diversité dans les participants afin de limiter l'impact de la génétique sur les résultats.

Une des limitations importantes de cette étude est le manque de suivi de l'alimentation des participants. Les participants avaient la consigne de suivre un régime standard hypocholestérolémiant dont 5 à 6% des calories proviennent de gras saturés, en limitant l'apport en gras saturé et en gras trans. Malgré des rencontres avec une nutritionniste, le suivi n'était pas très précis et il se peut qu'il y ait eu des différences significatives dans les diètes des participants. Il aurait été important d'imposer une période de « wash-out » avant le début du traitement suivi d'un contrôle plus rigoureux de la diète, de l'exercice physique et de la consommation d'alcool afin de minimiser l'impact des variations du mode de vie sur l'effet du beta-glucane. De plus, il aurait été plus judicieux de miser sur une diète riche en gras saturé, comme la diète de type occidental, afin de maximiser l'effet du beta-glucane dont un des mécanismes majeurs est la réduction de l'absorption du cholestérol dans l'intestin.

Considérant que les chercheurs se soient basés sur le retour des tablettes vides pour évaluer la conformité et que la prise de médicament se faisait trois fois par jour, il est possible que tous les suppléments déclarés comme consommés n'aient pas été, en fait, consommés. Les sujets auraient donc consommé une dose légèrement inférieure à la dose prescrite, ce qui a pu aussi influencer les résultats. De plus, cette étude a été conduite avec des doses de  $\beta$ -glucane de 1.5 g, 3 g et 6 g.

La FDA recommande une dose minimale de 3 g donc il est logique que le groupe  $\beta$ -glucane de 1.5 g n'ait pas démontré de changements significatifs. Il aurait été intéressant de faire cette étude avec des dosages de  $\beta$ -glucane plus élevés afin de limiter les impacts du manque d'adhérence.

Les beta-glucanes ont été prouvés plus efficaces lorsque combinés avec des statines. Dans cette étude, le groupe de participants traités avec statines était beaucoup trop petit pour évaluer si la combinaison de ces médicaments donnait de meilleurs résultats. Il serait intéressant d'étudier l'efficacité du beta-glucane lorsque pris en parallèle des statines. Aussi, selon une méta-analyse de 2014, les effets hypocholestérolémians de l'avoine seraient plus grands chez les sujets atteints de diabète de type 2.<sup>56</sup> Dans cette étude, les participants atteints de diabète étaient très peu nombreux, il n'a donc pas été possible d'évaluer cet effet. Il aurait été pertinent d'inclure plus de participants atteints de diabète de type 2 afin d'observer le lien entre cette condition et l'efficacité du beta-glucane.

## Conclusion

Le traitement de l'athérosclérose est principalement basé sur la réduction des facteurs de risque afin de ralentir la progression des plaques athérosclérotiques. Bien que les statines soient efficaces, elles ne permettent pas toujours d'atteindre les cibles thérapeutiques, en plus d'avoir quelques effets secondaires. Afin de répondre à la demande, la recherche de nouveaux médicaments se poursuit, en prenant une voie vers des produits plus naturels. À ce jour, les molécules organiques capables de prévenir l'athérosclérose sont encore peu connues. Bien que les résultats de cette étude aient démontré une non-efficacité du  $\beta$ -glucane dans la réduction du risque de maladie cardiovasculaire, il est très important de continuer à développer des thérapies préventives pour l'athérosclérose et les produits naturels sont une avenue prometteuse.



## Références bibliographiques

- [1] Public Health Agency of Canada. (2022). *Heart Disease in Canada*. Retrieved from <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/heart-disease-canada.html>
- [2] Sima, P., Vannucci, L., & Vetvicka, V. (2018).  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *Int J Mol Med*, 41(4), 1799-1808. doi:10.3892/ijmm.2018.3411
- [3] Huang, C., & Freter, C. (2016). Cholesterol Lowering in Cancer Prevention and Therapy. In C. Huang & C. Freter (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs* (pp. 107-130). Croatia: Intechopen.
- [4] Harisa, G., Attia, S., & Allah, G. (2016). Natural Cholesterol Busters. In C. Huang & C. Freter (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs* (pp. 1-16). Croatia: Intechopen.
- [5] Almarzooq, Z., & Singh, P. (2016). Cholesterol-Lowering Drugs and Therapies in Cardiovascular Disease. In C. Huang & C. Freter (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs* (pp. 79-106). Croatia: Intechopen.
- [6] Moffatt, R. J., & Stamford, B. (2005). *Lipid Metabolism and Health* (1st Edition ed.): CRC Press.
- [7] Chunfa, H., & Carl, F. (2016). *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs*. Rijeka: IntechOpen.
- [8] Rosenson, R. S. (2021). Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. In M. W. Freeman (Ed.), *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 27, 2021).
- [9] Rosenson, R. S., & Durrington, P. (2021). HDL cholesterol : clinical aspects of abnormal values. In M. W. Freeman (Ed.), *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 27, 2021).
- [10] Stewart, J., McCallin, T., Martinez, J., Chacko, S., & Yusuf, S. (2020). Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*, 41(8), 393-402. doi:10.1542/pir.2019-0053

- [11] Alexander, N. O., & Ekaterina, A. I. (2016). Intracellular Cholesterol Lowering as Novel Target for Anti-Atherosclerotic Therapy. In H. Chunfa & F. Carl (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs*. Rijeka: IntechOpen.
- [12] Vink, H., Constantinescu, A. A., & Spaan, J. A. (2000). Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*, *101*(13), 1500-1502. doi:10.1161/01.cir.101.13.1500
- [13] Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., & Mammen, A. L. (2018). Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*, *150*(10), 398-402. doi:10.1016/j.medcli.2017.11.030
- [14] Rosenson, R. S. (2004). Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*, *173*(1), 1-12. doi:10.1016/s0021-9150(03)00239-9
- [15] Musunuru, K. (2010). Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*, *45*(10), 907-914. doi:10.1007/s11745-010-3408-1
- [16] Okura, Y., Brink, M., Itabe, H., Scheidegger, K. J., Kalangos, A., & Delafontaine, P. (2000). Oxidized low-density lipoprotein is associated with apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques. *Circulation*, *102*(22), 2680-2686. doi:10.1161/01.cir.102.22.2680
- [17] Jacobson, T. A., Ito, M. K., Maki, K. C., Orringer, C. E., Bays, H. E., Jones, P. H., . . . Brown, W. V. (2015). National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*, *9*(2), 129-169. doi:10.1016/j.jacl.2015.02.003
- [18] Rosenson, R. S., Davidson, M. H., Hirsh, B. J., Kathiresan, S., & Gaudet, D. (2014). Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, *64*(23), 2525-2540. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.042
- [19] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., Wood, A. M., Lewington, S., Sattar, N., Packard, C. J., Collins, R., Thompson, S. G., & Danesh, J. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, *302*(18), 1993–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1619>

- [20] Bucci, M., Tana, C., Giamberardino, M. A. et Cipollone, F. (2016). Lp(a) and cardiovascular risk: Investigating the hidden side of the moon. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 26(11), 980-986. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.004>
- [21] Maha, M. A., & Nduna, D. (2016). Ethnicity and Response to Drug Therapy. In H. Chunfa & F. Carl (Eds.), *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs*. Rijeka: IntechOpen.
- [22] Goldberg, R. B., & Chait, A. (2020). A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 11, 593931. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593931>
- [23] Javvaji, A., Can, A. S., & Sharma, S. (2021). Dysbetalipoproteinemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [24] Mahley, R. W., Huang, Y., & Rall, S. C., Jr. (1999). Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries and paradoxes. *Journal of lipid research*, 40(11), 1933-1949.
- [25] Vodnala, D., Rubenfire, M., & Brook, R. D. (2012). Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 110(6), 823-825. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.062
- [26] Shen, Z., Munker, S., Wang, C., Xu, L., Ye, H., Chen, H., . . . Li, Y. (2014). Association between alcohol intake, overweight, and serum lipid levels and the risk analysis associated with the development of dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3), 273-278. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.003>
- [27] O'Keefe, E. L., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H. et Lavie, C. J. (2018). Alcohol and CV Health : Jekyll and Hyde J-Curves. *Progress in cardiovascular diseases*, 61(1), 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.02.001>
- [28] James, R. W., Leviev, I., & Righetti, A. (2000). Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101(19), 2252-2257. doi:10.1161/01.cir.101.19.2252
- [29] Pearson, G. J., Thanassoulis, G., Anderson, T. J., Barry, A. R., Couture, P., Dayan, N., . . . Wray, W. (2021). 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*, 37(8), 1129-1150. doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016

- [30] Nordmann, A. J., Suter-Zimmermann, K., Bucher, H. C., Shai, I., Tuttle, K. R., Estruch, R., & Briel, M. (2011). Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*, *124*(9), 841-851.e842. doi:10.1016/j.amjmed.2011.04.024
- [31] Pignone, M. (2021). Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease. In M. W. Freeman (Ed.), *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 30, 2021).
- [32] Jacobson, T. A., Schein, J. R., Williamson, A., & Ballantyne, C. M. (1998). Maximizing the Cost-effectiveness of Lipid-Lowering Therapy. *Archives of Internal Medicine*, *158*(18), 1977-1989. doi:10.1001/archinte.158.18.1977
- [33] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C. Bhal, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., et Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*, *376*(9753), 1670-1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- [34] Phan, B. A., Dayspring, T. D., & Toth, P. P. (2012). Ezetimibe therapy : mechanism of action and clinical update. *Vascular health and risk management*, *8*, 415-427. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664>
- [35] Pradhan, A. D., Paynter, N. P., Everett, B. M., Glynn, R. J., Amarenco, P., Elam, M., Ginsberg, H., Hiatt, W. R., Ishibashi, S., Koenig, W., Nordestgaard, B. G., Fruchart, J. C., Libby, P. et Ridker, P. M. (2018). Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *American heart journal*, *206*, 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
- [36] Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., . . . Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, *333*(20), 1301-1307. doi:10.1056/nejm199511163332001
- [37] Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., . . . Group, f. t. A. T. R. (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and

- Women With Average Cholesterol Levels Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 279(20), 1615-1622. doi:10.1001/jama.279.20.1615
- [38] Mora, S., & Ridker, P. M. (2006). Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*, 97(2a), 33a-41a. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.014
- [39] Szarek, M., White, H. D., Schwartz, G. G., Alings, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., . . . Steg, P. G. (2019). Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(4), 387-396. doi:doi:10.1016/j.jacc.2018.10.039
- [40] Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., . . . Pedersen, T. R. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
- [41] Ridker, P. M., Revkin, J., Amarenco, P., Brunell, R., Curto, M., Civeira, F., . . . Tardif, J.-C. (2017). Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 376(16), 1527-1539. doi:10.1056/NEJMoa1701488
- [42] The AIM-HIGH Investigators. (2011). Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(24), 2255-2267. doi:10.1056/NEJMoa1107579
- [43] The HPS2-THRIVE Collaborative Group. (2014). Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 371(3), 203-212. doi:10.1056/NEJMoa1300955
- [44] Santos, R. D., Waters, D. D., Tarasenko, L., Messig, M., Jukema, J. W., Chiang, C. W., Ferrieres, J. et Foody, J. A. M. (2012). A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis*, 224(1), 150-153. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.052>
- [45] Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., Bash, D., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., . . . Nissen, S. E. (2020). Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular

- Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(22), 2268-2280. doi:10.1001/jama.2020.22258
- [46] Bhatt, D. L., Steg, P. G., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Miller, M., Tardif, J.-C., . . . Investigators, R.-I. (2017). Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clinical cardiology*, 40(3), 138-148. doi:10.1002/clc.22692
- [47] Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., . . . Shirato, K. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*, 369(9567), 1090-1098. Doi :[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
- [48] Connolly, M. L., Tzounis, X., Tuohy, K. M., & Lovegrove, J. A. (2016). Hypocholesterolemic and Prebiotic Effects of a Whole-Grain Oat-Based Granola Breakfast Cereal in a Cardio-Metabolic "At Risk" Population. *Frontiers in microbiology*, 7, 1675. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01675>
- [49] Kim, S. Y., Song, H. J., Lee, Y. Y., Cho, K. H., & Roh, Y. K. (2006). Biomedical issues of dietary fiber beta-glucan. *J Korean Med Sci*, 21(5), 781-789. doi:10.3346/jkms.2006.21.5.781
- [50] Wolever, T. M., Tosh, S. M., Gibbs, A. L., Brand-Miller, J., Duncan, A. M., Hart, V., . . . Wood, P. J. (2010). Physicochemical properties of oat  $\beta$ -glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 92(4), 723-732. doi:10.3945/ajcn.2010.29174
- [51] Henrion, M., Francey, C., Lê, K.-A., & Lamothe, L. (2019). Cereal B-Glucans: The Impact of Processing and How It Affects Physiological Responses. *Nutrients*, 11(8), 1729. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1729>
- [52] Joyce, S. A., Kamil, A., Fleige, L., & Gahan, C. G. M. (2019). The Cholesterol-Lowering Effect of Oats and Oat Beta Glucan: Modes of Action and Potential Role of Bile Acids and the Microbiome. *Front Nutr*, 6, 171. doi:10.3389/fnut.2019.00171
- [53] Mathews, R., Kamil, A., & Chu, Y. (2020). Global review of heart health claim for oat beta-glucan products. *Nutrition Reviews*, 78(Supplement\_1), 78-97. doi:10.1093/nutrit/nuz069
- [54] Törrönen, R., Kansanen, L., Uusitupa, M., Hänninen, O., Myllymäki, O., Härkönen, H., & Mälkki, Y. (1992). Effects of an oat bran concentrate on serum lipids in free-living men with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Nutr*, 46(9), 621-627.

- [55] Othman, R. A., Moghadasian, M. H., & Jones, P. J. (2011). Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan. *Nutr Rev*, *69*(6), 299-309. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00401.x
- [56] Whitehead, A., Beck, E. J., Tosh, S., & Wolever, T. M. (2014). Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan : a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, *100*(6), 1413-1421. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.086108>
- [57] Chassard, C., & Lacroix, C. (2013). Carbohydrates and the human gut microbiota. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *16*(4), 453-460. doi:10.1097/MCO.0b013e3283619e63

Tableau 1. Les principales apolipoprotéines impliquées dans le métabolisme des lipides

Apolipoprotéine	Principaux sites de synthèse	Lipoprotéines associées	Fonctions principales
A-I	Foie, intestin	Chylomicron, HDL	Accepte le cholestérol des cellules périphériques; Cofacteur pour la lécithine-cholestérol-acyl-transférase; facilite l'absorption de lipides
A-II	Foie	HDL	Facilite l'absorption de lipides; déplace apo A-I des HDL
B-48	Intestin	Chylomicron	Composant structurel
B-100	Foie	VLDL, IDL, LDL	Facilite l'absorption de lipides via le récepteur LDL
C-I	Foie, poumon, peau, testicules, rate	Chylomicron, VLDL, HDL	Inhibe l'activité de la lipase hépatique; active la lipoprotéine lipase
C-II	Foie, intestin	Chylomicron, VLDL, HDL	Cofacteur de la lipoprotéine lipase
C-III	Foie, intestin	Chylomicron, VLDL, HDL	Inhibe la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique; stimule la protéine de transfert des esters de cholestérol
E	Foie, cerveau, peau, testicules, rate	Chylomicron, VLDL, HDL	Facilite l'absorption de lipides via le récepteur LDL
(a)	Foie	Lp(a)	Inhibe la fibrinolyse

Tableau adapté de (Moffatt & Stamford, 2005)



Tableau 2. Qui dépister pour la prévention de la dyslipidémie?

Qui dépister?	
Les hommes et les femmes âgés de plus de 40 ans et les femmes post-ménopausées	<p>Tous les patients avec une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évidence clinique d'athérosclérose</li> <li>• Anévrisme de l'aorte abdominale</li> <li>• Diabète sucré</li> <li>• Hypertension artérielle</li> <li>• Tabagisme actuel</li> <li>• Taches de dyslipidémie (cornée arcus, xanthélasma, xanthome)</li> <li>• Histoire familiale de maladies cardiovasculaires prématurées</li> <li>• Histoire familiale de dyslipidémie</li> <li>• Maladie chronique rénale</li> <li>• Obésité (ICM <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Maladies inflammatoires</li> <li>• Infection au VIH</li> <li>• Dysfonction érectile</li> <li>• Maladie pulmonaire obstructive chronique</li> <li>• Histoire de troubles hypertensifs de la grossesse</li> </ul>

Tableau adapté de (Pearson et al., 2021)

Tableau 3. Les différentes classes de médicaments anti-lipidiques recommandées pour la prévention des maladies cardiovasculaires

Classe	Noms (exemples)	Fonction	Mécanisme
Séquestrants des acides biliaires	Cholestyramine Colesevelam Colestipol	Se lie aux acides biliaires dans l'intestin pour réduire les LDL-C	Préviennent la résorption, augmentent la synthèse hépatique d'acides biliaires,
Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol	Ézétimibe	Réduisent l'absorption de cholestérol par l'intestin	Augmentent l'activité hépatique des récepteurs LDL, augmentant ainsi l'élimination de LDL
Dérivés d'acides fibriques	Bézafibrate Clofibrate Gemfibrozil Fénofibrate Clinofibrate	Diminuent la formation de VLDL-C et de triglycérides, augmentent la formation de HDL-C	Activent les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs) induisant la transcription de gènes qui facilitent le métabolisme des lipides
Statines (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)	Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Lovastatine Simvastatine Rosuvastatine	Diminuent la production intra-hépatique de cholestérol, augmentent l'expression des récepteurs LDL à la surface du foie et augmentent l'absorption hépatique des LDL	Inhibent la fonction de l'enzyme HMG-CoA
Inhibiteurs de PCSK9	Alirocumab Évolocumab	Anticorps et prévention de la destruction des récepteurs de LDL	Inhibent PCSK9, augmente la disponibilité des récepteurs LDL

Tableau adapté de (Maha & Nduna, 2016)