

Traitement de l'hyperlipoprotéinémie essentielle de type II par un nouvel agent thérapeutique, la celluline

C. THIFFAULT, M.D., M. BÉLANGER, M.D. et M. POULIOT, M.D., Québec, Qué.

L'hyperlipoprotéinémie essentielle de type II est due à une élévation anormale des bêta-lipoprotéines véhiculant le cholestérol sanguin. Héritaire à caractère dominant, l'incidence familiale est élevée; les complications souvent précoces exigent une thérapeutique bien constituée: diverses mesures hygiéniques de base, une diète limitée en graisse saturée et enfin un agent hypocholestérolémiant en usage continu. Les agents thérapeutiques actuels les plus efficaces dans ce type d'hyperlipoprotéinémie agissent soit d'une part par inhibition de la synthèse du cholestérol à partir des acétates (e.g. Atromid-S) soit d'autre part en empêchant la réabsorption entérique des sels biliaires. Une telle séquestration des sels biliaires entraînerait une augmentation de leur excrétion fécale.¹ Ceci diminuerait leur circulation entérohépatique et augmenterait alors le taux de dégradation du cholestérol en acides biliaires avec baisse correspondante de sa concentration plasmatique. Ces agents actuels ne sont pas exempts toutefois d'effets secondaires et leur coût mensuel est élevé. Nous avons utilisé un nouvel agent, la celluline, dont l'efficacité s'est révélée très encourageante, le coût très modique et sans effet secondaire.

Nous vous faisons part des résultats préliminaires.

Matériel et étude

La celluline est constituée d'un mélange 99.50:0.50 (poids/poids)

C. THIFFAULT, M.D., Endocrinologue, Hôpital du St-Sacrement, Québec.
M. BÉLANGER, M.D., Chef, Département de Biochimie, Hôtel-Dieu, Chicoutimi, Québec.
M. POULIOT, M.D., Chef, Département de Biochimie, Hôpital du St-Sacrement, Québec.

Les demandes de tirés-à-part doivent être adressées au: Dr Charles Thiffault, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050 chemin Ste-Foy, Québec 6, Québec.

d'une substance inerte, la lignine, et de méthylcellulose. La lignine est avec les fibres celluloses, les deux principaux constituants du bois. A l'égard des fibres elle joue le rôle de ciment interstitiel. Dans l'industrie des pâtes et papiers, elle doit être extraite afin de permettre une qualité supérieure du papier par l'usage des fibres celluloses seulement. Recueillie comme déchet et purifiée,* elle possède une propriété d'adsorption des acides biliaires au point où son usage fut considéré très utile dans la diarrhée secondaire à une résection intestinale.² La méthylcellulose est par ailleurs un agent capable de favoriser l'émulsion, la dispersion uniforme de la lignine au niveau du tractus intestinal. Ainsi, la lignine viendrait en contact avec une plus grande quantité de sels biliaires et minimiserait leur action physiologique.

Un groupe de six patients présentant une hyperlipoprotéinémie essentielle de type II fut étudié; l'âge varie de 21 à 50 ans, avec une moyenne de 35.6 ans. Le groupe de six inclut un frère et deux sœurs (R.C., P.H.D., G. Mc.). Les mesures hygiéniques et diététiques usuelles furent de rigueur. En premier lieu, chaque patient reçut la cholestyramine à la dose de 12 g par jour durant une période variable de deux à cinq mois afin d'établir une étude comparative. En un second temps, comme seul agent thérapeutique la celluline est donnée à la dose de 1.2 g par jour pour une période de deux à trois mois d'abord et ensuite à la dose de 4 g par jour.

Le cholestérol, les triglycérides, l'électrophorèse des lipoprotéines sont vérifiés mensuellement. De plus chaque contrôle des fractions lipidiques est accompagné d'une for-

mule sanguine complète, bilirubine directe et indirecte, électrophorèse des protéines, phosphatase alcaline, transaminases (SGOT, SGPT), ionogramme, calcémie, phosphorémie, glycémie, azotémie, créatininémie, acide urique et examen des urines. L'étude a porté sur une période totale de 10 à 12 mois.

Résultats

Dans l'hyperlipoprotéinémie essentielle de type II, les triglycérides sanguins sont habituellement normaux. Nous omettrons leur valeur afin de ne mentionner que l'étude comparative du cholestérol au cours de ces trois périodes consécutives: (1) de contrôle, (2) durant l'usage de la cholestyramine et (3) durant l'usage de la celluline. Au cours de la première période, la moyenne d'au moins deux valeurs du cholestérol se situe chez tous au-dessus de 375 mg%. Au cours de la seconde période, chaque patient présente une diminution rapide, importante et persistante du cholestérol sanguin (Figs. 1a-1f). Chez chacun, la moyenne de réduction est toujours supérieure à 100 mg% ce qui se compare avantageusement avec les résultats des autres investigateurs. Les patients jouissaient toujours d'une amélioration clinique bien nette regrettant toutefois très tôt les nausées, inappétence, brûlements épigastriques, constipation sévère au point où chacun proposait spontanément le retrait du médicament. La celluline était alors débutée. A nouveau une baisse très satisfaisante, persistante du cholestérol sanguin est notée (Figs. 1a-1f) dont la moyenne chez chacun (Tableau I) est avantageusement comparable aux valeurs obtenues avec la cholestyramine. Une dose quotidienne de 4 g nous semble plus efficace que 1.2 g. Nous croyons im-

*La lignine fut gracieusement fournie par la Cie West Virginia Pulp and Paper, Charleston, S.C.

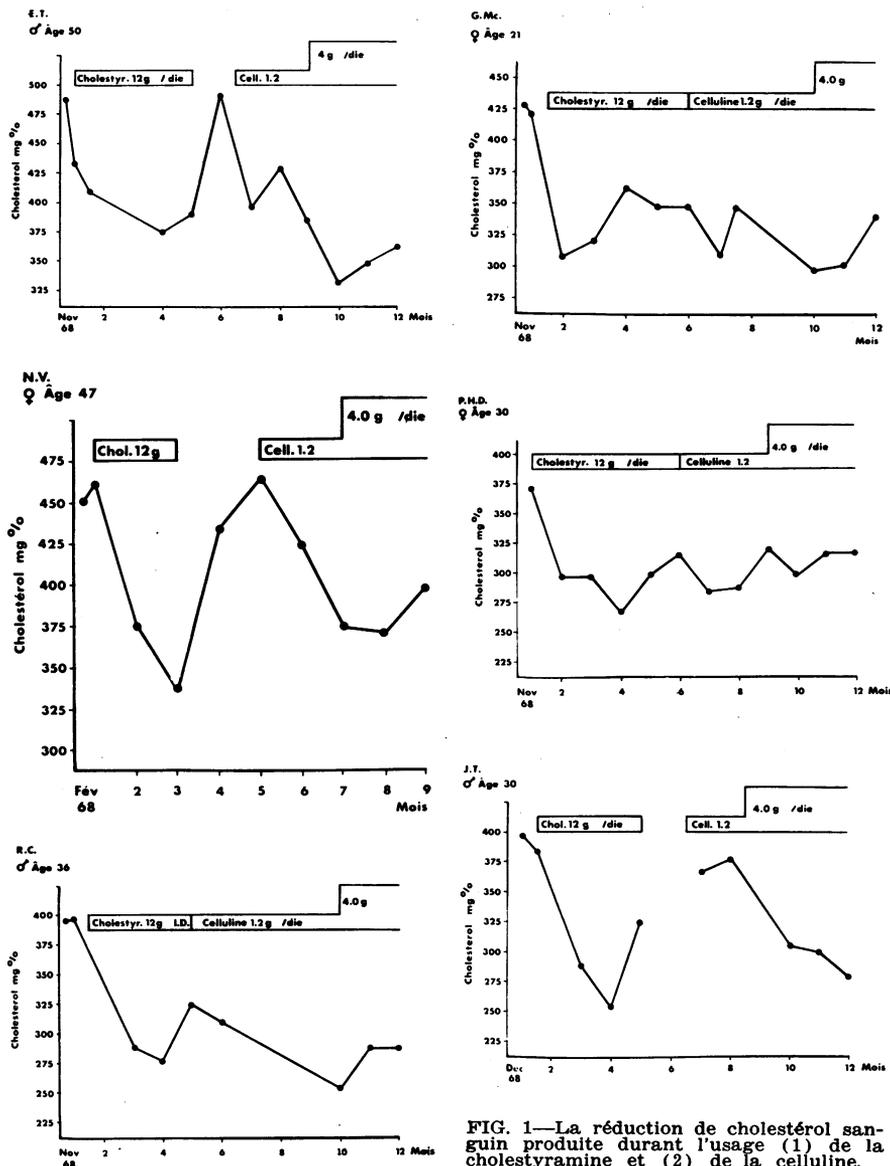


FIG. 1—La réduction de cholestérol sanguin produite durant l'usage (1) de la cholestyramine et (2) de la celluline.

tion correspondante du catabolisme du cholestérol. Toutefois, il semble bien que la celluline possède une action hypotholestérolémiante plus forte si l'on considère qu'une dose moindre produit un effet très voisin de la cholestyramine (voir Tableau I). De plus, les trois patients chez qui la celluline fut donnée (G.Mc., R.C., P.H.D.) immédiatement après le retrait de la cholestyramine ont pu maintenir l'effet de ce dernier médicament. Cette action plus marquée de la celluline peut s'expliquer par le fait que la lignine et la cholestyramine possèdent un mode différent de liaison des acides biliaries. En effet la cholestyramine est une résine d'échange anionique qui lie d'autant plus fortement les acides biliaries que ces derniers existent sous formes ionisées³ alors que la lignine les adsorbe d'autant plus qu'ils sont non polaires et non ionisés favorisant ainsi un mode de liaison à caractère hydrophobique.²⁻⁴ De plus, le cholestérol étant une molécule peu polaire par rapport aux acides biliaries, il est plausible de penser que la lignine lie le cholestérol alimentaire de façon plus importante que la cholestyramine.

Bibliographie

1. TENNENT, D. M. *et al.* : *J. Lipid Res.*, 1: 469, 1960.
2. EASTWOOD, M. A. ET GIRDWOOD, R. H. : *Lancet*, 2: 1170, 1968.
3. EASTWOOD, M. A. ET HAMILTON, D. : *Biochim. Biophys. Acta*, 152: 165, 1968.
4. EASTWOOD, M. : *Lancet*, 2: 1222, 1969.

portant de spécifier l'absence totale de tout effet clinique secondaire durant toute la durée de l'investigation allant de cinq à sept mois. De plus, aucune perturbation biochimique plasmatique et urinaire n'est digne de mention, confirmant en ceci les observations de Eastwood et Girdwood.²

La composition de la lignine fait de celle-ci une substance tout à fait inerte, sans saveur. Eastwood et Hamilton³ démontrèrent sa grande capacité d'adsorption des acides biliaries et de ses sels ressemblant ainsi à l'action de la cholestyramine, soit la spoliation de sels biliaries du cycle entéro-hépatique avec accéléra-

TABLEAU I
Etude comparative
Cholestérol mg%

Age	Contrôle	Cholestyramine	Celluline	
(ans)	Moyenne de deux valeurs			
E.T.	50	460	391 ± 13	374 ± 44
N.V.	47	458	355 ± 20	389 ± 20
R.C.	36	423	297 ± 21	284 ± 19
J.T.	30	388	289 ± 28	303 ± 23
P.H.D.	30	375	293 ± 15	303 ± 17
G.Mc.	21	396	336 ± 20	319 ± 19

Moyenne: 35.6 ans