



numéro 34
juillet 2002

La détermination du cholestérol cutané est-elle avantageuse ?

Sommaire

- ✓ **Cholesterol 1,2,3^{MC} est décrit comme étant une épreuve non invasive de détermination du cholestérol accumulé dans la peau.**
- ✓ **En janvier 2001, Santé Canada a autorisé l'usage du test au chapitre des instruments médicaux. D'autre part, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé sa commercialisation en juin 2002.**
- ✓ **Le test n'est pas conçu pour être utilisé à des fins de dépistage de la coronopathie dans la population en général. Des données probantes d'essais cliniques, sans répartition aléatoire ni mécanisme d'insu, mettent en évidence une corrélation entre le niveau élevé de cholestérol cutané et la présence de graves lésions aux artères coronaires.**
- ✓ **À l'heure actuelle, il est impossible de préciser l'importance de cette technologie en pratique clinique sans l'apport d'améliorations techniques et de données probantes solides.**

La technologie

De nombreuses études pathologiques, épidémiologiques, génétiques ou interventionnelles ont examiné le rôle du cholestérol dans la pathogénie de la maladie cardiaque athérosclérotique¹. On a constaté que le niveau de cholestérol cutané est élevé chez les personnes atteintes d'athérosclérose²⁻⁴. Le test, dont il est question ici, est décrit comme étant une méthode non invasive de détermination de la quantité de cholestérol accumulé dans la peau, la paume étant le site du test⁵.

Le test prend la forme d'une solution de détection, formée d'un agent qui se lie au cholestérol (digitonine) combiné à un marqueur enzymatique (le peroxydase de raifort), qui se fixe à la couche cutanée

riche en cholestérol. Une goutte de la solution indicatrice (le substrat du peroxydase de raifort) est ajoutée à la solution de détection, et le changement de coloration est mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre portatif couplé à un ordinateur. L'analyse se déroule en entier pendant que le coussinet applicateur est apposé sur la paume. Le résultat exprime sous forme numérique la tonalité, ou le degré, un paramètre qui rend compte de la saturation de la couleur. À noter que la teinte de base de la peau palmaire ne varie pas selon la race. La validité de l'épreuve est évaluée par l'interprétation visuelle de la solution des puits de vérification.

Stade de la réglementation

Cholesterol 1,2,3^{MC} mis au point à McMaster University, est fabriqué par International Medical Innovations Inc. (IMI) de Toronto. En janvier 2001, la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada a délivré un certificat d'homologation d'instrument médical à l'égard de Cholesterol 1,2,3^{MC}. Aux États-Unis, la FDA a approuvé l'utilisation du test en juin 2002.

Groupe cible

Ce test pourrait être utilisé en vue d'obtenir des renseignements supplémentaires au titre des facteurs de risque chez des personnes qui seraient prédisposées à la coronopathie. Le test n'est pas conçu pour un usage dans la population en général.

Pratique courante

Le taux de cholestérol est mesuré directement dans le sérum ou le plasma à l'aide de tests d'activité enzymatique⁶. Le niveau de cholestérol cutané peut être déterminé à la suite d'une biopsie cutanée par l'extraction à l'aide de solvants organiques, mais la procédure n'est pas d'usage courant en pratique⁷.

Administration et coût

Un coussinet mousse est appliqué sur la paume du patient, puis les solutions sont versées dans les puits du coussinet et y demeurent pendant une période d'incubation totale de trois minutes. Un colorimètre de poche est plongé dans le puits central du coussinet pour mesurer l'intensité de la coloration et attribuer la cote numérique de cholestérol cutané. La durée de l'épreuve est d'environ trois ou quatre minutes.

Le coût du test s'élève à environ 6 \$ ou 7 \$, lorsque le cabinet de médecin, la pharmacie ou le laboratoire se le procure directement du distributeur. À cela s'ajoute le coût de l'investissement initial ponctuel relatif à l'acquisition du spectrophotomètre, qui varie de 1 500 \$ à 2 000 \$.

Taux d'utilisation

Ce n'est que dans les années 1960 que la notion de « facteurs de risque cardiovasculaire » a fait son apparition, lorsque les premières constatations de l'étude Framingham ont été rendues publiques. Cette vaste étude longitudinale de cohortes avait pour objectif de recenser les personnes à risque de lésions artérielles coronaires et de maladie cardiaque. Elle a relevé, outre le cholestérol sérique, plus de 240 facteurs de risque. Dans ses campagnes de sensibilisation, le National Cholesterol Education Program (NCEP) aux États-Unis continue de promouvoir le dépistage de l'hypercholestérolémie, alors que la Fondation des maladies du cœur du Canada continue d'encourager le dépistage et le traitement des personnes à risque élevé, à titre de norme de soins.

La « médicalisation » de l'hypercholestérolémie a incité plusieurs personnes à croire qu'il s'agit là d'une maladie en soi, plutôt que d'un facteur de risque de la maladie. Si cette croyance populaire s'étend au cholestérol cutané, le test pourrait faire l'objet d'une demande démesurée avant que l'on sache véritablement si le cholestérol cutané constitue un indicateur prévisionnel fiable de la maladie. Il est également probable que la détermination du cholestérol cutané deviendra un élément des campagnes de promotion des médicaments qui modifient la formation de la plaque athéromateuse, s'il

est démontré que le test est aussi fiable que les épreuves diagnostiques courantes.

Activités dans le domaine

En l'absence de technologies concurrentes, le Cholesterol 1,2,3^{MC} a été comparé à divers instruments de mesure du cholestérol total, d'usage en cabinet médical. À souligner que les laboratoires cliniques déterminent la concentration sérique non seulement du cholestérol mais de nombreux autres marqueurs biochimiques du risque athéromatique, notamment l'homocystéine, le fibrinogène et la lipoprotéine(a). Par ailleurs, des techniques d'imagerie comme l'échographie carotidienne ou intravasculaire, la tomographie par faisceau électronique assistée par ordinateur et l'imagerie par résonance magnétique sont également à l'étude en tant que méthodes de détection de la plaque « silencieuse ». Enfin, les facteurs de risque génétiques suscitent depuis quelque temps un intérêt accru.

Données probantes

Un essai clinique ouvert démontre l'existence d'une corrélation significative entre le niveau de cholestérol cutané mesuré par Cholesterol 1,2,3^{MC} et la concentration sérique du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) chez dix personnes (coefficient de corrélation de Pearson de 0,608; $P < 0,001$)⁸. Dans cette population soumise à un traitement hypolipémiant, les chercheurs ont déterminé le niveau de cholestérol cutané et la concentration sérique de LDL trois fois à intervalles de trois mois. Les résultats font ressortir la corrélation entre la variation du niveau de cholestérol cutané et la variation de la concentration de LDL. L'étude de Bjornheden et collab. abonde dans le même sens en démontrant l'existence d'une relation directe entre le cholestérol sérique et le cholestérol cutané⁹.

Un autre essai clinique parrainé par le fabricant compte 111 personnes bien portantes âgées de 34 à 77 ans, soumises à une épreuve d'effort sur tapis roulant en raison de la présence d'une gêne thoracique¹⁰. L'objectif de l'essai consiste à préciser le lien entre les résultats de l'épreuve Cholesterol 1,2,3^{MC} et de l'épreuve de tolérance à l'effort et la concentration sérique de lipides. Les chercheurs constatent l'existence d'une relation significative

entre le niveau de cholestérol cutané et le résultat positif de l'épreuve d'effort (coefficient de corrélation de Pearson de 0,262; $P < 0,023$). À l'opposé du premier essai, celui-ci ne démontre pas de corrélation entre le cholestérol cutané et le cholestérol sérique ou entre le cholestérol cutané et les triglycérides sériques.

Dans une autre étude menée par le même groupe, 241 personnes se prêtent à la détermination du cholestérol cutané par le test Cholesterol 1,2,3^{MC} pour ensuite subir une angioscopie coronaire diagnostique. Les résultats de l'essai révèlent que les niveaux de cholestérol cutané sont reliés à la présence et à l'étendue de la coronopathie, d'après les constatations angiographiques et par suite du redressement des données en fonction de l'âge et d'autres facteurs de risque¹¹ (le coefficient de corrélation de Pearson n'est pas indiqué).

Les données publiées d'un essai clinique de structure semblable, comptant 649 patients, soulignent l'existence d'une corrélation entre les niveaux de cholestérol cutané mesurés par Cholesterol 1,2,3^{MC} et la coronopathie multiple grave démontrée par l'angiographie (définie comme étant la fermeture de 50 % d'au moins deux artères) (coefficient de corrélation de Pearson de 0,11; $p = 0,005$)¹². Les données révèlent également que les personnes dont le cholestérol cutané est élevé et le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) est bas sont également celles dont les antécédents angiographiques et l'histoire d'infarctus du myocarde sont les plus lourds ($p < 0,001$)¹³. Un essai clinique plus récent conclut à la présence de corrélations positives et significatives entre le cholestérol cutané, mesuré à l'aide de Cholesterol 1,2,3^{MC}, et le calcul du risque de Framingham, la pression sanguine systolique, le cholestérol total, le cholestérol LDL et la molécule-1 d'adhérence intercellulaire, marqueur de l'inflammation¹⁴.

Questions d'implantation

Bien que certains soient d'avis que le cholestérol cutané constitue un facteur de risque indépendant de la coronopathie, cette hypothèse devra être examinée de façon plus approfondie et soutenue par des données probantes solides. Les facteurs de risque connus, comme la concentration sérique élevée de cholestérol, ont été relevés par de multi-

ples études prospectives, conçues à cette fin, portant sur de vastes groupes de la population et fondées sur un mécanisme d'insu. Seule une démarche aussi rigoureuse sur le plan méthodologique permettra d'établir que le « cholestérol cutané » constitue un facteur de risque.

Même si le conjugué de digitonine se fixe au cholestérol libre au degré d'affinité voulu, la spécificité de l'épreuve en regard du cholestérol n'est pas absolue. En effet, le conjugué peut également se lier à d'autres stérols (particulièrement au β -sitostérol), de même qu'au stigmastanol, au sulfate de cholestérol, aux céramides et à d'autres molécules. La composition des trois principales classes de lipides de la peau humaine (les acides gras libres, le cholestérol et les céramides) varie dans une grande mesure¹⁵. Le taux d'écart interindividuel de la quantité relative de ces lipides peut s'élever à plus de 100 %. Par conséquent, il peut être trompeur d'affirmer que Cholesterol 1,2,3^{MC} mesure strictement le « cholestérol cutané ». Aucun des essais cliniques mentionnés ne comporte de conversion de la tonalité chromogène en masse de cholestérol cutané. Il est nécessaire de préciser exactement la nature de ce qui est mesuré et l'impact de cette mesure par des études portant sur de plus vastes groupes de patients.

L'épaisseur de la peau peut également influencer la fiabilité du test. L'examen de l'analyse des acides gras libres en rapport avec la profondeur de la peau humaine révèle que la quantité et la composition des lipides de la couche cornée de l'épiderme changent¹⁶, et que cela constitue un facteur susceptible de compromettre l'exactitude du test.

Les données démontrent l'existence d'une corrélation entre le cholestérol cutané mesuré par Cholesterol 1,2,3^{MC} et la coronopathie grave, mais également l'inaptitude du test à déceler les personnes souffrant de coronopathie moins grave. C'est pourquoi le test ne peut être utilisé en tant qu'instrument de dépistage en vue de déterminer le risque de coronopathie dans la population en général. Même si les corrélations mises en évidence sont bonnes, l'importance du test en pratique clinique est indéterminée parce que les comparateurs comme le LDL, le HDL, la pression sanguine et l'angiographie constituent des critères substitutifs d'évaluation de la mortalité due à la coronopathie.

Au bout du compte, l'utilité d'un test diagnostique ou de dépistage repose sur sa capacité a) d'améliorer l'évolution de l'état de santé du patient par suite de la modification de la prise en charge consécutive à l'utilisation du test ou b) d'offrir des résultats jugés équivalents à ceux des tests existants mais à coût réduit, ou en occasionnant moins de douleur ou en étant moins invasif. Il est nécessaire de poursuivre l'étude de ce test dans le cadre d'essais cliniques à répartition aléatoire afin de déterminer l'influence de l'épreuve sur la prise en charge des personnes souffrant de maladie cardiovasculaire. De même, seules des études de cohortes prospectives pourront examiner l'efficacité pratique de la technologie en matière de prévision de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires.

Références

- Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. In: **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p.1010-39.
- Bouissou H, De Graeve J, Solera ML, Thiers JC, Bouissou P, Puel J, et al. Le cholestérol cutané du coronarien jeune et âgé. **Arch Mal Coeur Vaiss** 1982;75(5):621-6.
- Bouissou H, De Graeve J, Legendre C, Solera ML, Wulfert E, Thiers JC. Skin cholesterol and skin apoprotein B in atherosclerosis. **Biomed Pharmacother** 1982;36(3):159-62.
- Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M, Buscail I, Douste-Blazy L, Latorre E, et al. Identifying arteriosclerosis and aortic atheromatosis by skin biopsy. **Atherosclerosis** 1974;19(3):449-58.
- Cholesterol 1,2,3™: non-confidential information package**. Toronto: International Medical Innovations; 2001.
- Wiebe DA, Artiss JD. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: McClatchey KD, editor. **Clinical laboratory medicine**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p.287-302.
- Deloly J, Murat L, De Graeve J, Thiers JC, Bouissou H. Cutaneous cholesterol assay using a micro-method and punch-biopsy in the detection of early arteriosclerosis. **Pathol Biol** 1980;28(9):669-70.
- Eveleigh MJ, Norton HBB, Sprecher DL. Use of skin cholesterol to monitor response to cholesterol-lowering therapy [abstract]. 51st Annual American Association of Clinical Chemistry Meeting; 1999 Jul 25-9; New Orleans. Available: <http://www.imimedical.com/abstracts/skincholest.htm> (accessed 2001 Nov 22).
- Björnheden T, Wiklund O, Bergstrand R, Bondjers G. Skin cholesterol and DNA in young patients with myocardial infarction. **Acta Med Scand** 1980;207(4):271-7.
- Zawydiwski R, Sprecher DL, Eveleigh MJ, Horsewood P, Carte C, Patterson M. A novel test for the measurement of skin cholesterol. **Clin Chem** 2001;47(7):1302-4.
- Sprecher DL, Eveleigh MJ, Norton HB, Pearce GL. Skin cholesterol: a new way to predict angiographic disease [presentation]. 73rd Scientific Sessions of the American Heart Association; 2000 Nov 12-5; New Orleans. Available: <http://www.imimedical.com/abstracts/abs123angi.htm> (accessed 2001 Nov 22).
- Sprecher DL. Skin cholesterol predicts history of myocardial infarction [poster]. 3rd Annual AHA Conference; 2002 Apr; Salt Lake City.
- Sprecher DL, Eveleigh MJ, Pearce GL. Use of skin tissue cholesterol in combination with HDL in risk assessment of angiographic coronary artery disease and previous myocardial infarct [poster]. 6th International Symposium on Global Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Assessment, Prevention, and Treatment; 2002 Jun 12-5; Florence, Italy.
- Mancini GB, Chan S, Frohlich J, Kuramoto L, Schulzer M, Abbott D. Association of skin cholesterol content, measured by a noninvasive method, with markers of inflammation and Framingham risk prediction. **Am J Cardiol** 2002;89(11):1313-6.
- Norlén L, Nicander I, Rozell BL, Ollmar S, Forslind B. Inter- and intra-individual differences in human stratum corneum lipid content related to physical parameters of skin barrier function in vivo. **J Invest Dermatol** 1999;112(1):72-7.
- Bonté F, Saunois A, Pinguet P, Meybeck A. Existence of a lipid gradient in the upper stratum corneum and its possible biological significance. **Arch Dermatol Res** 1997;289(2):78-82.

Ce résumé a été préparé par
D^r Chuong Ho, M.D., M. Sc., OCCETS, et a été critiqué par des pairs :

D^r Ruth Collins-Nakai, M.D., M.B.A., F.R.C.P.C., F.A.C.C.
 Cardiologue, Université de l'Alberta

D^r Kenneth Marshall
 Professeur de médecine familiale à la retraite
 University of Western Ontario

D^r S.L. Perkins
 Département de pathologie et de médecine de laboratoire
 Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa

ISSN 1488-6332 (en ligne)
 ISSN 1486-2972 (imprimé)
 Numéro de la convention
 de poste-publications : 40026386