L'étude ARBITER 6 HALTS : de nouvelles perspectives dans les dyslipidémies ?

→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ARBITER 6 HALTS (*ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 – HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis*) a constitué une des surprises, largement commentées, du congrès de l'*American Heart Association*. En témoigne sa publication dans le *New England Journal of Medicine*, accompagnée, ce qui est assez rare, de deux éditoriaux, alors qu'étonnamment elle ne va pas contribuer à modifier la pratique clinique.

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets de deux stratégies pharmacologiques différentes sur l'évolution à court terme de l'épaisseur intima-média carotide. L'arrêt prématuré de l'étude pour, comme il a été dit dans le communiqué spécifique, des raisons autres que de sécurité d'emploi faisait envisager que cet arrêt était dû à une différence d'efficacité entre les molécules. C'est ce qu'a confirmé la présentation des résultats de cet essai, ce qui ouvre plusieurs perspectives dans le traitement des dyslipidémies, ou plutôt vers une possibilité de réduire plus encore le risque cardiovasculaire des patients recevant déjà une statine. Dans cette réflexion, il est nécessaire de garder à l'esprit que seul le mot de perspectives paraît raisonnable, car l'étude ARBITER 6 HALTS a plusieurs limites, la première étant d'évaluer un critère intermédiaire.

Contexte

1. L'ézétimibe

L'ézétimibe est un traitement des dyslipidémies qui agit en diminuant la réabsorption intestinale du cholestérol. Il permet, seul ou en association avec une statine, de diminuer le LDL-cholestérol en moyenne de 20 %. Sa tolérance relativement bonne a fait proposer cette molécule comme traitement de seconde ou troisième intention chez les patients ne tolérant pas les statines, tolérant mal une posologie élevée de statines et/ou n'étant pas à l'objectif de LDL malgré un traitement par statine à forte posologie.

Si l'effet de cette molécule sur la valeur du LDL plasmatique est bien documenté par de nombreux essais, son effet sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs n'est pas encore connu. En d'autres termes, la diminution de LDL permise par l'ézétimibe permet-elle de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs ?

Son programme spécifique de développement comprend plusieurs essais dont deux sont déjà aboutis.

Dans l'étude ENHANCE, l'ézétimibe, en plus d'une posologie élevée de statine, n'a pas eu d'effet significatif sur la progression de l'épaisseur intima-média carotide comparativement à la même statine seule à forte posologie.

Cette étude avait enrôlé 725 patients suivis 2 ans. Dans l'étude SEAS, l'association d'ézétimibe à une statine n'a pas modifié le pronostic cardiovasculaire de patients en prévention primaire de la maladie coronaire et ayant un rétrécissement valvulaire aortique, comparativement au placebo. Cette étude avait enrôlé 1873 patients suivis 4 ans.

2. L'acide nicotinique

C'est en 1955 qu'il a été montré que l'acide nicotinique (niacine) pouvait diminuer la cholestérolémie, ce qui a conduit à son développement clinique. Son mécanisme d'action est multifactoriel et, encore lors des 10 dernières années, des découvertes ont été faites à ce propos, permettant de mieux comprendre comment cette molécule a une action protéiforme sur les paramètres lipidiques : elle permet en effet de diminuer le cholestérol total, le LDL-cholestérol (de 8 à 16 %), les triglycérides, la Lp(a), et d'augmenter le HDL-cholestérol (de 16 à 26 %).

L'acide nicotinique a été évalué en clinique, seul contre placebo, dans une des branches de l'étude *Coronary Drug Project* (CDP), soit chez 1 119 des 8 341 patients inclus, dont les résultats sont parus en 1975. Le résultat de cet essai a montré une réduction de 27 % des infarctus du myocarde non fatals sous niacine, et son suivi prolongé (publication en 1986) a montré une réduction de 11 % de la mortalité totale sous niacine.

Entre 1988 et 2006, cette molécule a aussi été évaluée dans de nombreux essais et toujours en association avec une autre molécule. Elle a ainsi été évaluée en association au clofibrate, au gemfibrozil et à la simvastatine, dans trois études de faibles effectifs (moins de 1 000 patients au total). Ces essais ont montré une réduction des événements cardiovasculaires. Elle a aussi, et toujours en association (au colestipol et à diverses statines), été évaluée dans une dizaine d'études (ayant totalisé un peu plus de 1 000 patients) ayant évalué comme critères primaires l'évolution de l'athérome coronaire ou carotidien. Toutes ces études ont montré un effet favorable sur ces critères intermédiaires ; notamment, les études ARBITER 2 et 3 ont montré une diminution de l'évolution de l'épaisseur intima-média carotide sous niacine.

La niacine est cependant proposée comme traitement de seconde intention et le HDL n'est pas considéré comme une cible thérapeutique justifiée, et ce pour plusieurs raisons parmi lesquelles :
– le niveau de preuve d'un bénéfice clinique de la niacine est faible et repose sur une étude ancienne, de faible effectif, dont les résultats ne sont par parfaitement homogènes et/ou significatifs selon l'événement cardiovasculaire considéré,
– l'acide nicotinique est mal toléré, provoquant des flushes importants et gênants, conduisant 25 à 40 % des patients traités à interrompre le traitement. Une forme à libération prolongée est disponible et est mieux tolérée, et cette forme à libération prolongée sera bientôt disponible dans une association fixe à un composé original (le laropiprant) qui divise par deux le taux d'effets indésirables,
– l'étude pivot ayant montré un bénéfice clinique de l'acide nicotinique (l'étude CDP) a été effectuée à une époque où le HDL n'était pas dosé et la relation entre l'augmentation du HDL et les événements cliniques évités dans l'étude CDP n'a pu être analysée…

L'étude ARBITER 6 HALTS

L'étude ARBITER 6 HALTS prolonge le programme d'études ARBITER conduit par Allen Taylor et ayant pour objectif d'évaluer l'effet de diverses stratégies des dyslipidémies sur l'épaisseur intima-média (EIM) carotide. Dans ARBITER 6 HALTS, l'enjeu affiché était le suivant : dès lors que les recommandations américaines pour la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire, notamment en prévention secondaire, proposent une cible de LDL optionnelle pouvant atteindre moins de 0,70 g/L et qu'il est proposé chez ces patients d'avoir une action (hygiéno-diététique et/ou pharmacologique) pouvant aussi permettre d'avoir un HDL au-dessus de 0,50 g/L, il devenait intéressant de juger quels sont les effets respectifs de ces deux stratégies, l'une baissant plus encore le LDL, l'autre augmentant le HDL, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, recevant une statine et ayant un LDL cholestérol bas.

1. Méthode

L'étude ARBITER 6 HALTS a été un essai thérapeutique contrôlé, comparant en ouvert mais avec une évaluation en aveugle des événements, deux stratégies thérapeutiques actives : l'ézétimibe à 10 mg par jour et l'acide nicotinique à 2 g/j chez des patients dont les principaux critères d'inclusion étaient :
– un âge au moins égal à 30 ans, une maladie cardiovasculaire connue ou un risque cardiovasculaire élevé du fait d'un diabète ou d'un risque cardiovasculaire absolu supérieur à 2 % par an (selon l'équation de Framingham) ou d'un score calcique coronaire élevé,
– un traitement en cours par une statine, comme seul traitement d'une dyslipidémie,
– un LDL-cholestérol sous statine inférieur à 1 g/L et un HDL-cholestérol inférieur à 0,50 g/L chez l'homme et inférieur à 0,55 g/L chez la femme.

Le critère primaire évalué était la différence d'évolution de l'EIM carotide entre les groupes à 14 mois. Les critères secondaires étaient l'évolution des paramètres lipidiques, les événements cardiovasculaires majeurs (décès coronariens, IDM, revascularisation myocardique, hospitalisation pour syndrome coronaire aigu) et la qualité de vie. Il était prévu d'enrôler 400 patients.

2. Résultats

L'étude a été interrompue avant son terme lorsqu'il a été mis en évidence lors d'une analyse intermédiaire, concernant 208 patients ayant atteint le terme des 14 mois prévus, une différence d'effet nette entre les stratégies évaluées sur le critère primaire. Le suivi moyen a donc été celui prévu (14 mois), mais les résultats présentés et publiés ne concernent qu'une partie de la population enrôlée, celle ayant fait l'objet de l'analyse intermédiaire, soit 208 patients.

Concernant le maintien des traitements pendant l'étude, le taux de bonne observance a été de 95 % sous ézétimibe et de 88 % sous niacine, 75 % des patients de ce groupe avaient pu maintenir la posologie de 2 g/j.

A l'inclusion, les taux de LDL étaient de 0,84 g/L dans le groupe niacine et de 0,81 g/L dans le groupe ézétimibe. Après 14 mois, le LDL a diminué de 19,2 % dans le groupe ézétimibe pour atteindre la valeur moyenne de 0,66 g/L ; dans le groupe niacine, il est diminué à 0,70 g/L (sans différence significative entre les groupes). Le taux de HDL-cholestérol, qui était en moyenne de 0,43 g/L à l'inclusion, a augmenté de 18,4 % dans le groupe niacine pour atteindre 0,50 g/L et diminué à 0,40 g/L à 14 mois dans le groupe ézétimibe (***tableau I***).

	A l'inclusion		A 14 mois	
	Groupe ézétimibe	Groupe niacine	Groupe ézétimibe	Groupe niacine
Cholestérol total	1,46	1,43	1,27	1,36
Valeur de p	0,90		0,025	
HDL	0,43	0,42	0,40	0,49
Valeur de p	0,59		< 0,001	
LDL	0,83	0,80	0,66	0,70
Valeur de p	0,34		0,12	
Triglycérides	1,22	1,26	1,13	0,90
Valeur de p	0,56		0,018	
Glycémie	1,04	1,04	1,10	1,07
Valeur de p	0,20		0,34	
CRP	1,9	1,3	0,6	1,0
Valeur de p	0,51		0,42	

Tableau I : Evolution des paramètres lipidiques dans l'étude ARBITER 6 HALTS.

L'EIM carotide était en moyenne à 1 mm à l'inclusion. Il a été mis en évidence une différence nette et hautement significative entre les groupes concernant l'évolution de l'EIM carotide à 14 mois (p = 0,003) avec, comparativement à l'ézétimibe, sous niacine une réduction significative de la valeur moyenne de l'EIM (p = 0,001) et de l'épaisseur maximale de l'intima-média (p < 0,001 pour toutes les comparaisons).

Afin de juger s'il y avait une relation entre l'ampleur de la diminution du LDL sous ézétimibe et l'évolution de l'EIM, une analyse complémentaire, non prédéfinie, a mis en évidence une augmentation de l'EIM chez les patients ayant le plus diminué leur LDL sous ézétimibe (R = -0,31 ; p < 0,001).

Concernant les critères secondaires, l'incidence des événements cardiovasculaires a été significativement plus faible dans le groupe des patients sous niacine que dans le groupe sous ézétimibe (1 % *vs* 5 % ; p = 0,04 par le test du chi^2).

3. Discussion

On comprend à la lecture du protocole et des résultats que cette étude ait pu susciter des discussions pour de nombreuses raisons :
– c'est une étude comparative entre deux stratégies actives et elle montre une différence d'effet nette et précoce entre ces deux stratégies,
– plus encore, une différence d'effet a aussi été mise en évidence concernant la survenue d'événements cliniques et cette différence est jugée significative,
– un des traitements évalués en est, avec cet essai, à sa "troisième étude négative",
– alors que le HDL n'apparaît pas comme une cible thérapeutique et qu'une méta-analyse parue en début d'année 2009 a montré qu'il n'y a pas de relation entre l'élévation du HDL sous quelque traitement que ce soit et

la survenue des événements cardiovasculaire, cette étude montre qu'une stratégie permettant d'augmenter le HDL est supérieure à une stratégie permettant de diminuer plus encore le LDL, allant à l'encontre des faits établis…

Alors, que retenir ?

4. Limites de l'étude

Malgré l'effet constaté dans l'étude, ces résultats n'autorisent aucune autre conclusion que celle-ci : chez des patients à haut risque cardiovasculaire ayant un LDL en dessous de 1 g/L sous statine, un traitement par de la niacine permet de diminuer l'EIM carotide, comparativement à un traitement par ézétimibe. Les implications en termes de bénéfice clinique d'une telle constatation ne sont pas connues. En effet, l'étude ARBITER 6 HALTS a été une petite étude par le nombre de patients inclus, et même si son arrêt prématuré avait été prévu préalablement en fonction de l'effet observé sur le critère primaire, elle n'apporte pas de renseignements cliniques fiables. Si les taux d'événements cardiovasculaires ont été jugés significativement différents, le nombre d'événements a été faible (2 contre 9), et rien n'indique que cette ample différence sera reproduite, et dans le même sens, dans un éventuel essai comparatif de grande ampleur.

Par ailleurs, il n'est pas possible de juger de l'effet de l'ézétimibe puisque l'étude ne comprenait pas de bras sous placebo. Ajoutons qu'il n'aurait pas été inintéressant de disposer d'un quatrième groupe recevant, en plus de la statine, l'association de niacine et d'ézétimibe. Concernant l'effet de l'ézétimibe, rappelons qu'il sera possible d'observer un bénéfice clinique ample dans un essai futur alors que plusieurs autres essais avec la même molécule ont été négatifs. C'est ce qui a été observé avec la rosuvastatine qui a un effet bénéfique ample et précoce dans l'étude JUPITER alors qu'elle n'avait pas d'effet clinique bénéfique dans les études CORONA, GISSI HF et AURORA. Les critères choisis et les populations prises en compte peuvent ainsi influencer les résultats d'une étude vers un résultat neutre, alors que, dans d'autres circonstances, une molécule peut avoir un effet hautement favorable.

Perspectives et réflexions

On remarquera que chaque fois que la niacine a été évaluée et sans que le niveau de preuve des effets observés soit important, il y a eu une tendance à un effet favorable de la molécule, même si elle est mal tolérée et arrêtée chez au moins un tiers des patients. Cette molécule a un profil d'effet lipidique intéressant qui pourrait en faire le complément idéal d'un traitement par statine. Si son effet sur le HDL est mis en avant, on remarquera aussi que son effet sur l'abaissement du LDL n'a pas été significativement différent de celui de l'ézétimibe. Il est donc difficile de juger si l'effet constaté avec la niacine dans ARBITER 6 HALTS provient de son action sur l'augmentation du HDL, de son effet global sur les paramètres lipidiques ou du mécanisme par lequel elle diminue le LDL.

Dans les trois prochaines années, nous disposerons des résultats de trois essais thérapeutiques majeurs permettant de juger des effets cliniques de l'ézétimibe et de la niacine :
– en 2012 pourraient être connus les résultats de l'**étude IMPROVE IT :** cet essai évalue à 2,5 ans, chez environ 18 000 patients enrôlés en phase précoce de syndrome coronaire aigu, l'effet de l'ézétimibe à 10 mg/j associé à la simvastatine à 40 mg/j comparativement à la simvastatine à 40 mg/j,
– vers la même époque devraient être présentés les résultats de **l'étude AIM HIGH** qui évalue à 4 ans et chez 3 300 patients en prévention cardiovasculaire secondaire les effets respectifs de la simvastatine et de l'association de simvastatine et de niacine à libération prolongée. Les patients inclus doivent avoir un HDL bas et des triglycérides élevés (supérieurs à 1,5 g/L),
– enfin, en 2013, les résultats de **l'étude HPS 2-THRIVE** devraient aussi être connus. Cette étude évalue chez 22 000 patients à haut risque cardiovasculaire les effets de la niacine à libération prolongée couplée au laropiprant chez des patients recevant déjà une statine et/ou de l'ézétimibe.

Ajoutons à cela qu'en mars 2010 seront présentés et publiés les résultats de l'étude **ACCORD** évaluant l'effet d'une association d'un fibrate et de simvastatine comparativement à la simvastatine seule chez 5 800 diabétiques de type 2 ayant un LDL-cholestérol compris entre 0,6 et 1,8 g/L et un HDL inférieur à 0,55 g/L chez les femmes ou inférieur à 0,5 g/L chez les hommes et des triglycérides inférieurs à 7,5 g/L.

En pratique

Malgré ses limites importantes, l'étude ARBITER 6 HALTS ouvre un vaste champ de réflexions conduisant à envisager de nouvelles hypothèses dans la prise en charge des dyslipidémies. Les études en cours dont les résultats seront disponibles lors des trois prochaines années nous indiqueront la valeur de ces hypothèses, dont le principe est : en dehors et au-delà des statines, existe-il des stratégies pharmacologiques qui permettent de réduire encore le risque cardiovasculaire en agissant sur les paramètres lipidiques ?

Conflits d'intérêt (honoraires pour communications et/ou consultant) : Laboratoires AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.