



F. DIEVART<sup>1</sup>, J.C. FRUCHART<sup>2</sup>  
 1 Clinique Villette, DUNKERQUE.  
 2 Institut Pasteur, LILLE.

## Faut-il augmenter pharmacologiquement le HDL ?

### Les enseignements de l'échec du torcetrapib

Le torcetrapib est une molécule qui permet d'augmenter le taux plasmatique du HDL-cholestérol de façon dose-dépendante, cette augmentation pouvant aller de 10 % à plus de 100 % des valeurs de base en fonction de la posologie utilisée. Le torcetrapib a donc suscité de grands espoirs. Ce médicament devait ainsi compléter l'action des statines chez les patients ayant une élévation du LDL-cholestérol et chez lesquels, malgré le traitement par statine, il persiste un risque cardiovasculaire résiduel non négligeable (voir encadré). Le torcetrapib devait être également particulièrement adapté pour réduire le risque cardiovasculaire des patients n'ayant pas d'élévation du LDL-cholestérol mais dont le HDL-cholestérol était bas.

Un important programme de développement de phase III, dont le coût était d'un milliard de dollars, a cependant été interrompu en décembre 2006 lorsqu'il est apparu que, malgré son effet favorable sur le HDL-cholestérol, le torcetrapib contribuait à augmenter la mortalité totale (de 60 % en valeur relative) de façon précoce, avec par ailleurs une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. Ces résultats ont été annoncés par un communiqué de presse peu détaillé, ne fournissant comme données chiffrées que le nombre de décès constaté dans l'étude ILLUMINATE, le grand essai de morbi-mortalité du programme de développement de cette molécule.

En mars 2007, lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology*, les résultats détaillés de ce programme clinique n'étaient toujours pas disponibles, et seuls les résultats de trois essais ont été présentés, deux d'entre eux étant publiés à la même période dans le *New England Journal of Medicine*. Les résultats définitifs de l'étude ILLUMINATE n'ont, depuis, ni été publiés, ni présentés. Malgré ce manque relatif de données, est-il possible de comprendre les raisons d'un tel paradoxe ? Pourquoi une élévation importante des

**L'enseignement principal de l'histoire du torcetrapib est qu'une élévation nette et importante du HDL-cholestérol peut être néfaste, et donc que toute stratégie thérapeutique ayant comme objectif de moduler le taux ou l'action du HDL-cholestérol doit impérativement être évaluée en termes de conséquences cliniques avant d'être proposée à un patient.**

taux plasmatiques de HDL-cholestérol a-t-elle pu être associée à une augmentation de la mortalité totale ? L'objectif de cet article est d'exposer quelques explications possibles et de rendre compte de la complexité d'une action pharmacologique sur le métabolisme du HDL-cholestérol.

#### ■ LES DONNÉES CLINIQUES CONCERNANT LE TORCETRAPIB

Le programme de développement clinique du torcetrapib a compris au moins quatre grands essais randomisés, conduits comparativement à un placebo, afin d'évaluer si cette molécule permet de modifier favorablement l'épaisseur intima-média carotide (études RADIANCE 1 et 2), l'athérome coronaire (étude ILLUSTRATE), et de diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire (étude ILLUMINATE). Les données des trois premières études ont été présentées lors de l'ACC, celle de l'étude ILLUMINATE ont conduit à l'arrêt du développement de la molécule.

##### 1. – L'étude ILLUMINATE

L'étude ILLUMINATE (*Investigation of Lipid Level management to Understand its iMPact IN Atherosclerotic Events*) a débuté en 2004, elle devait enrôler plus de 12 000 patients dans 250 sites investigateurs en Australie, en Europe et en Amérique du Nord. Cette étude, conduite en double aveugle contre placebo,

### LE BILAN DES ETUDES AVEC LES STATINES : UN REPERE SIMPLE POUR LA PRATIQUE

Une méta-analyse de 14 essais thérapeutiques contrôlés, conduits contre placebo, chez 90 056 sujets, a permis de faire la synthèse des acquis obtenus avec les statines.

Quelles que soient les caractéristiques démographiques, lipidiques et cliniques des sujets, la diminution de 0,39 g/L du LDL-cholestérol (1 mmole/L) avec une statine permet de diminuer en valeur relative de 20 % le risque d'événements coronariens majeurs, de revascularisation coronaire et d'AVC.

Sachant que les statines puissantes peuvent entraîner une diminution de 60 % du LDL-cholestérol chez les patients ayant en moyenne un LDL-cholestérol à 1,50 g/L, la réduction relative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs peut donc être de 40 %.

Il persiste toutefois un risque cardiovasculaire résiduel, et la voie de l'augmentation du HDL-cholestérol est celle prioritairement envisagée pour diminuer ce risque résiduel.

devait durer 4 à 5 ans. Les patients inclus devaient avoir une maladie cardiovasculaire documentée ou un niveau de risque cardiovasculaire équivalent à celui associé à la présence d'une maladie cardiovasculaire. Ils devaient avoir, préalablement à l'inclusion, un taux plasmatique de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L sous atorvastatine. Ils recevaient alors soit du torcetrapib à une posologie quotidienne de 60 mg, soit l'équivalent placebo.

Cette étude a été arrêtée fin 2006 lorsqu'une analyse intermédiaire a mis en évidence une augmentation significative de la mortalité totale chez les patients traités par le torcetrapib (82 décès) par rapport aux patients sous placebo (52 décès, la différence de 60 % en valeur relative) alors que le suivi moyen dépassait à peine 1 an. Il a par ailleurs été rapporté une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque, de l'angor et des revascularisations chez les patients traités par torcetrapib. Début mai 2007, il n'y a pas à notre connaissance d'autres données disponibles concernant les résultats de cette étude.

### 2. – L'étude ILLUSTRATE

L'étude ILLUSTRATE (*Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation*) a évalué contre placebo, chez 910 patients recevant tous de l'atorvastatine, l'effet du torcetrapib (60 mg/j) sur l'évolution à 24 mois de l'athérome coronaire évaluée en échographie endocoronaire.

Sous l'effet du torcetrapib, le HDL-cholestérol a augmenté de 58 % et le LDL-cholestérol a diminué de 13 % par rapport à l'état basal. La pression artérielle systolique a augmenté de 4,6 mmHg.

Concernant le critère principal évalué, il n'a pas été mis en évidence, à la fin du suivi, de différence significative en termes d'évolution du volume d'athérome coronaire entre le groupe sous placebo et celui sous torcetrapib : le volume d'athérome coronaire a augmenté de 0,19 % sous placebo et de 0,12 % sous torcetrapib ( $p = 0,72$ ).

### 3. – L'étude RADIANCE 1

L'étude RADIANCE 1 (*Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New Cholesteryl-Ester-Transfer Protein Inhibitor*) a évalué contre placebo, chez 902 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et recevant tous de l'atorvastatine, l'effet du torcetrapib (60 mg/j), sur l'évolution à 24 mois de l'athérome carotide évaluée par échographie.

Sous l'effet du torcetrapib, le HDL-cholestérol a augmenté significativement de 52 % et le LDL-cholestérol a diminué de 21 % par rapport à l'état basal.

Concernant le critère principal évalué, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes d'évolution du volume d'athérome carotide entre le groupe sous placebo et celui sous torcetrapib. De plus, il a été mis en évidence une progression plus importante de l'athérome de la carotide commune sous torcetrapib.

### 4. – L'étude RADIANCE 2

L'étude RADIANCE 2 a évalué contre placebo, chez 752 patients ayant une dyslipidémie mixte (avec des triglycérides supérieurs à 1,5 g/L) et recevant tous de l'atorvastatine, l'effet du torcetrapib (60 mg/j) sur l'évolution à 24 mois de l'athérome carotide évalué par échographie.

Sous l'effet du torcetrapib, le HDL-cholestérol a augmenté de 63 % et le LDL-cholestérol a diminué de 18 % par rapport à l'état basal sous torcetrapib.

Concernant le critère principal évalué, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes d'évolution du volume d'athérome carotide entre le groupe sous placebo et celui sous torcetrapib.

En données chiffrées, les résultats des deux études RADIANCE montrent :

– une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne de 0,0053 mm/an sous placebo et de 0,0047 mm/an sous torcetrapib ( $p = 0,87$ , critère principal évalué),

– une augmentation de 4,1 mmHg de la pression artérielle sous torcetrapib et une augmentation de 1,3 mm Hg sous placebo, les valeurs respectives pour la pression diastolique étant de 1,8 et 0,6 mmHg ( $p < 0,001$  pour chaque comparaison).

### 5. – Synthèse des données disponibles

Les résultats des trois études disponibles sont concordants :

- le torcetrapib confirme à large échelle qu’il permet d’augmenter en moyenne de 60 % le HDL-cholestérol et de diminuer d’environ 15 % le LDL-cholestérol,
- le torcetrapib n’a pas d’influence sur l’évolution de l’athérome coronaire ou carotidien,
- sous torcetrapib, il est mis en évidence, dans chacune de ces études, une augmentation de la pression artérielle qui est de l’ordre de 3/1 mmHg par rapport au placebo,
- sous torcetrapib, il existe, dans chacune de ces études, une tendance à une augmentation des événements cardiovasculaires.

Ces éléments sont également concordants avec ce que l’on connaît de l’étude ILLUMINATE.

**Pour résumer :** une augmentation importante du HDL-cholestérol n’a pas eu d’influence sur l’athérome et a contribué à augmenter l’incidence des événements cardiovasculaires.

### ■ POURQUOI CES RESULTATS ?

Plusieurs explications peuvent être évoquées :

- l’hypothèse HDL n’est pas une bonne hypothèse,
- l’augmentation du HDL par la voie du torcetrapib n’est pas efficace, et peut même être délétère,
- le torcetrapib a une toxicité propre,
- l’altération du pronostic est en rapport avec l’augmentation de pression artérielle.

#### 1. – L’hypothèse HDL

Elle présuppose que l’augmentation du HDL-cholestérol doit permettre de diminuer le risque d’événements cardiovasculaires aigus. Cette hypothèse repose sur les données de la recherche fondamentale et de l’épidémiologie d’observation qui sont en faveur d’un rôle vasculo-protecteur du HDL-cholestérol.

Concernant ce sujet, il est difficile de faire la part de ce qui a initialement généré l’hypothèse HDL : les données d’observation ou les données fondamentales ? Il semble que les deux modes d’appréciation de l’hypothèse HDL soient apparues en même

temps, dans le milieu des années 1960. La théorie du transport inverse du cholestérol par le HDL est attribuée à Glomset dans un article de référence de 1966 et les premières données épidémiologiques sur le sujet proviennent de l’étude de Framingham, datant de la même époque. Toutefois, il est possible que le poids des données d’observation ait influé sur l’analyse faite des données de la recherche fondamentale. En d’autres termes, que les données de la recherche fondamentale n’aient été interprétées ou exploitées que dans un sens favorable à l’hypothèse HDL, alors que le métabolisme des HDL est très complexe et que cette complexité peut rendre compte des difficultés à prévoir le résultat d’une action sur ce métabolisme.

#### ● *Le métabolisme du HDL-cholestérol*

Les éléments qui suivent, issus de la recherche fondamentale, sont fournis pour deux raisons :

- ils contribuent à montrer la complexité du métabolisme du HDL-cholestérol, indiquant par là-même qu’il y a plusieurs voies pharmacologiques permettant d’agir sur la voie du HDL, sans obligatoirement augmenter le HDL plasmatique,
- ils montrent que le HDL a un métabolisme ayant contribué à le qualifier de “bon cholestérol” puisqu’il permet d’extraire le cholestérol des tissus pour l’amener vers le foie d’où il sera excrété vers le tube digestif et éliminé dans les selles.

L’hypothèse HDL issue de la recherche fondamentale repose sur la mise en évidence d’un processus appelé “transport inverse du cholestérol”. Le cholestérol athérogène est contenu dans les macrophages des parois vasculaires et le transport inverse de ce cholestérol par le HDL est essentiel pour limiter le développement de l’athérosclérose.

Le HDL-cholestérol plasmatique comprend en fait trois molécules d’inégale importance :

- les HDL1, les plus légères, représentent une fraction mineure contenant une entité lipoprotéinique appelée Lp(a),
- les HDL2, plus denses, ont une concentration variable. Cette fraction est habituellement beaucoup plus importante chez l’enfant et la femme que chez l’homme,
- les HDL3 représentent la fraction la plus dense et quantitativement la plus importante des HDL, de concentration à peu près identique dans les deux sexes.

Le foie synthétise et sécrète des protéines apoA-1, pauvres voire dénuées de lipides. Ces particules vont rapidement s’enrichir en cholestérol et phospholipides par une action sur une protéine dénommée ABCA1 (*Adenosine Triphosphate-Binding Cassette Transporter A1*). Initialement, le cholestérol et les

phospholipides enrichissant les apo-A1 proviennent surtout des cellules hépatiques et intestinales, mais progressivement, il va aussi provenir des cellules périphériques. Cela contribue à créer les particules de HDL natives aussi dénommées pré- $\beta$ -HDL.

L'étape clef de ce processus est la synthèse de l'apo-A1 : quand la synthèse de cette protéine est régulée à la hausse dans les modèles animaux, les taux de HDL-cholestérol sont élevés et l'athérome est réduit, démontrant l'importance de la synthèse de l'apo-A1. Les facteurs connus comme pouvant réguler à la hausse le gène de l'apo-A1 sont les graisses saturées, l'alcool, les estrogènes, les hormones thyroïdiennes, les rétinoïdes, les glucocorticoïdes, les fibrates, la niacine, les statines, ainsi que de nouvelles molécules en voie de développement du groupe des PPAR agonistes alpha et gamma (*peroxisome proliferator-activated receptors*).

A cette étape de la compréhension du métabolisme du HDL, deux voies pharmacologiques sont envisageables :

- l'une consistant à augmenter la synthèse des apo-A1 par tout promoteur d'une régulation à la hausse de leurs gènes,
- l'autre consistant à apporter des apo-A1, comme ce fut le cas dans un essai évaluant chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu, l'effet d'infusions d'apo-A1 Milano recombinée sur le volume d'athérome coronaire et ayant montré un effet favorable de cette stratégie thérapeutique.

Plusieurs mécanismes permettent au cholestérol des macrophages vasculaires d'être capturé par les particules d'apo-A1 ou pré- $\beta$ -HDL. Ces voies de captage passent par des protéines de transport cellulaires telles l'ABCA1, l'ABCG-1, la SR-BI, mais aussi par la diffusion passive du cholestérol depuis les macrophages vers la circulation sanguine et son captage par les particules HDL.

Une autre voie pharmacologique potentiellement efficace sur le HDL est donc de stimuler les mécanismes de transport inverse, et plusieurs recherches sont centrées sur l'ABCA1. Ainsi, il a été développé un groupe pharmacologique stimulant le récepteur nucléaire hépatique X (LXR : Liver X Receptor) qui régule l'expression de l'ABCA1 dans les macrophages, augmente l'efflux de cholestérol et diminue l'athérosclérose chez la souris. Mais, pour intéressante que soit cette voie, elle semble limitée par des effets indésirables (stéatose hépatique et hypertriglycéridémie sévère). Une autre voie très prometteuse est celle des PPAR alpha et gamma. Les agonistes PPAR peuvent en effet réguler à la hausse le LXR et l'ABCA1 et promouvoir l'efflux de cholestérol dans des modèles expérimentaux.

Une fois le cholestérol libre ou non estérifié capté par les HDL initialement pauvres en lipides, une enzyme, la LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*), va avoir un rôle important pour transformer ces particules en HDL mature, en transformant le cholestérol libre en cholestérol estérifié, plus hydrophobe, qui ainsi va se déplacer vers le centre de la particule HDL, permettant à la surface du HDL de capter encore plus de cholestérol non estérifié.

Une autre étape importante du métabolisme du HDL est représentée par l'action de la CETP (*cholesterol ester transfert protein*). Cette protéine permet le transport du cholestérol estérifié, en échange de triglycérides, des particules HDL vers les apo-B circulants, contenant des VLDL-cholestérol et des LDL-cholestérol. Cet échange augmente proportionnellement au nombre de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL-cholestérol et chylomicrons remnants), en d'autres termes, plus la triglycéridémie sera élevée, plus l'activité de la CETP sera importante, et plus le taux de HDL sera bas. La résultante de cette action est que la particule de HDL est partiellement déplétée en cholestérol estérifié, enrichie en triglycérides et plus petite. Quand la lipolyse des triglycérides contenus dans ces particules est effectuée par la voie de la lipase hépatique, les HDL sont réduites à une très petite taille, puis catabolisées et éliminées par les reins, réduisant ainsi le pool de HDL.

Ce mécanisme a ouvert une nouvelle voie pharmacologique qui consiste à bloquer l'action de la CETP afin de retenir le cholestérol estérifié dans les particules de HDL et potentiellement de favoriser son transport vers le foie. Le torcetrapib et d'autres inhibiteurs de la CETP ont été développés dans cet objectif. La question alors soulevée a été : devant la complexité de cette voie métabolique contribuant à maintenir le cholestérol estérifié dans de grosses particules de HDL 2 mature et interférant sur des processus de régulation physiologique du métabolisme des lipides, cette voie pharmacologique va-t-elle contribuer à diminuer l'athérome, ou au contraire à l'augmenter ? En d'autres termes, est-ce que les particules de HDL remplies de cholestérol estérifié vont continuer de fonctionner correctement et diminuer le risque d'athérome ? En effet, le point important dans le métabolisme du HDL et dans la prévention de l'athérome pourrait ne pas être le taux plasmatique de HDL-cholestérol, mais la capacité du HDL (des apoA1) à assurer le transport inverse du cholestérol.

**La captation du cholestérol membranaire par les HDL réalise ce que l'on appelle le transport "reverse" du cholestérol, car les HDL2 ainsi formées sont en grande partie reconnues et dégradées dans les cellules hépatiques par l'intermédiaire**

**de récepteurs qui reconnaissent les apoA1 présentes dans la structure des HDL. Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires.**

D'autres éléments sont aussi à prendre en compte dans l'hypothèse HDL : des travaux récents ont montré que le HDL-cholestérol a de nombreux autres effets, notamment un effet direct sur l'endothélium vasculaire. Ainsi, la fraction native du HDL libère du monoxyde d'azote (qui a une action vasodilatatrice) hors des cellules endothéliales, permet de prévenir l'oxydation des LDL-cholestérol, stimule la libération de prostacycline, inhibe l'agrégation plaquettaire et a une action anti-inflammatoire, mais peut aussi avoir quelques effets pro-inflammatoires.

Au terme de ce paragraphe, il est possible de constater que le métabolisme des particules HDL et la voie du transport inverse du cholestérol sont relativement complexes, ouvrant plusieurs voies pharmacologiques :

- augmentation de l'apport en particules d'apo-A1, soit par stimulation de la synthèse (régulation à la hausse des gènes de l'apo-A1), soit par apport direct (infusion de particules d'apo-A1),
- augmentation du captage du cholestérol provenant des macrophages vasculaires, par une action sur les récepteurs des particules HDL,
- diminution de la dégradation des HDL.

### ● Les données épidémiologiques

Les travaux d'épidémiologie d'observation ont montré de façon concordante qu'il existe une relation inverse entre le taux plasmatique de HDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire.

Une méta-analyse de quatre de ces travaux prospectifs (l'étude de Framingham, l'étude Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up, l'étude Coronary Primary Prevention et l'étude Multiple Risk Factor Intervention) a confirmé et quantifié cette relation en montrant qu'à toute diminution de 0,1 g/L du HDL-cholestérol plasmatique est associée, de façon indépendante à tout autre facteur, une augmentation du risque d'événements coronariens de 2 % chez l'homme et de 3 % chez la femme. Des données récentes indiquent que la relation entre le HDL et le risque coronarien reste valide même chez les sujets très âgés (au moins jusqu'à 85 ans) et chez les sujets dont le LDL-cholestérol est inférieur à 1 g/L.

### 2. – Le torcetrapib et l'action sur la CETP

L'idée que l'inhibition de la CETP pouvait augmenter le HDL-cholestérol et diminuer le LDL-cholestérol est venue

d'études ayant permis de comprendre les causes d'un déficit génétique en CETP dans des populations japonaises. Parmi ces sujets, les hétérozygotes, qui ont une diminution de 40 % de leur CETP, ont un HDL augmenté de 30 % sans modification du LDL-cholestérol et les homozygotes, qui ont un déficit complet en CETP, ont un HDL augmenté de plus de 100 % et un LDL-cholestérol plus bas de 40 %, comparativement aux sujets de même famille non affectés par cette anomalie génétique.

Cependant, bien que le profil lipidique résultant d'un déficit en CETP soit bien décrit, le lien entre l'augmentation du HDL chez ces patients et le risque coronarien est moins bien établi. Ainsi, il a été décrit des événements coronariens chez des patients ayant un déficit complet en CETP et un HDL élevé, mais ayant aussi d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Le torcetrapib (CP-529414, Pfizer) est une molécule qui a été conçue pour inhiber la CETP et dont le développement a commencé dans le début des années 1990, avec une première administration chez l'Homme en 1999.

Une étude pivot de son effet lipidique a été publiée en 2004 dans le *New England Journal of Medicine*. Elle a montré qu'à la posologie quotidienne de 60 mg, le HDL augmente de 61 % ( $p < 0,001$ ) chez des patients ayant un HDL bas ( $< 0,40$  mg/L) et recevant de l'atorvastatine, et de 46 % chez des patients ne recevant pas d'atorvastatine ( $p < 0,001$ ). La posologie de 120 mg par jour permettant quant à elle une augmentation du HDL-cholestérol de 106 % ( $p < 0,001$ ). Chez les patients recevant de l'atorvastatine, le torcetrapib a aussi permis de diminuer de 17 % supplémentaire le LDL-cholestérol ( $p = 0,02$ ). Concernant le groupe de 19 patients ayant un HDL-cholestérol bas, l'effet du torcetrapib sur le profil lipidique a été particulièrement favorable, puisqu'il a été mis en évidence :

- une diminution de 28 % de l'activité de la CETP,
- une augmentation du contenu en cholestérol des particules de HDL de 199 %,
- une augmentation des taux de HDL-2 de 87 %,
- une diminution du diamètre moyen des particules de HDL,
- une augmentation des niveaux des grandes particules de LDL-cholestérol de 294 %,
- une diminution des niveaux des petites particules de LDL-cholestérol de 93 %.

Une autre étude pivot a été présentée lors des sessions 2004 de l'*American Heart Association*, et concernait l'effet du torcetrapib sur l'évolution de l'athérome. Cette étude a été effectuée chez le lapin, un animal qui produit normalement de la

CETP. Dans cette étude, chez les lapins traités par torcetrapib, la CETP a été inhibée de 70 à 8 %, et le taux de HDL a été multiplié par 4. En parallèle, la surface aortique recouverte d'athérome a été diminuée de 60 %.

Si ces éléments étaient favorables à la molécule, il est à noter que, malgré une publication dans un journal prestigieux d'une étude rapportant un résultat sur un critère intermédiaire, le taux de HDL-cholestérol plasmatique, plusieurs données plus complexes pouvaient déjà laisser penser que le torcetrapib n'était pas la voie aussi prometteuse que certains envisageaient :

- le torcetrapib inhibe la CETP en formant un complexe avec cette protéine, complexe qui se fixe ensuite sur la particule HDL, contribuant à en modifier la taille (et donc potentiellement sa reconnaissance par les récepteurs hépatiques). D'autres inhibiteurs de la CETP en cours de développement inhibent cette protéine sans former de tels complexes,

- dans les essais cliniques, il a été mis en évidence une augmentation de la pression artérielle chez les patients recevant du torcetrapib, allant de 1 à 4 mmHg pour la pression systolique, cette élévation de pression artérielle ayant pu, chez 4 % des sujets, atteindre 15 mmHg. L'augmentation de la pression artérielle paraît être un effet propre de la molécule et non de l'inhibition de la CETP, d'après les observations faites chez les patients ayant un déficit en CETP ou recevant d'autres molécules inhibant cette protéine,

- enfin et surtout, une petite étude parue en 2005 (*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005 ; 25 : 1 057-64) n'a pas montré d'augmentation des stérols fécaux chez les patients recevant du torcetrapib. Cet élément peut donc indiquer qu'il n'y a pas d'augmentation du transport inverse du cholestérol et/ou de l'élimination hépatique du cholestérol sous torcetrapib, et donc potentiellement pas de lien entre l'augmentation du taux de HDL plasmatique et une augmentation de son effet sur le transport du cholestérol.

### 3. – L'hypothèse HDL au prisme des essais d'intervention : une première limite ?

Les données concernant le pouvoir protecteur du HDL-cholestérol sont puissantes, et celles issues de la recherche fondamentale sont confortées par celles issues de l'épidémiologie d'observation.

Toutefois, un élément important est à noter : le taux plasmatique de HDL pris en compte dans les études prospectives d'observation est un taux relevé chez des patients ne prenant pas de traitement agissant sur les paramètres lipidiques. Ce taux, qui sert ainsi de référence à la quantification du risque cardiovas-

culaire, reflète donc une autre réalité que celui observé chez des patients prenant des hypolipémiants. Chez les patients ne prenant pas d'hypolipémiants, le HDL dosé reflète la synthèse du HDL et le mode de vie du sujet ; chez les patients prenant un hypolipémiant, il reflète aussi l'action de cette molécule sur le métabolisme du HDL-cholestérol, et la question posée est donc : le taux de HDL-cholestérol dosé sous hypolipémiant est-il toujours corrélé au niveau de risque cardiovasculaire ?

Plusieurs études enseignent que le HDL dosé sous traitement n'est peut être plus ou pas parfaitement en relation avec le pronostic ultérieur. Ainsi, plusieurs essais ont des résultats divergents sur ce point :

- D'un côté, l'étude VA-HIT (*Veterans Affairs – HDL-Cholesterol Intervention Trial*) semble conforter l'hypothèse HDL : dans cet essai de prévention secondaire, le HDL a augmenté de 6 % sous gemfibrozil et le LDL-cholestérol n'a pas varié, ce qui permet une appréciation optimale de l'apport d'une augmentation du HDL-cholestérol. Dans cet essai, il a été mis en évidence une diminution significative des événements coronariens aigus (de 22 % en valeur relative). Une analyse de régression dérivée a par ailleurs indiqué que tout le bénéfice constaté dans cette étude était en rapport avec l'augmentation du HDL.

- D'un autre côté, dans l'étude BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*), autre essai de prévention secondaire conduit avec un fibrate contre placebo, alors que le HDL augmente de 18 % (soit 3 fois plus que dans l'étude VA-HIT), le risque d'événements coronariens aigus n'est pas diminué de façon significative (la diminution relative du risque a été de 9 % dans l'étude BIP, soit plus de deux fois moins que dans VA-HIT). De même, dans l'étude HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), sous l'effet d'un traitement hormonal de la ménopause (0,625 mg d'estrogènes équin conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone), chez des femmes en prévention secondaire de la maladie coronaire, le HDL augmente de 10 %, mais aucun effet n'est constaté sur le risque d'événements coronariens.

Ainsi, les essais d'intervention aboutissent à des résultats contradictoires, et le taux de HDL peut être plus élevé dans un groupe sous traitement pharmacologique, sans que le pronostic coronarien soit différent de celui d'un groupe sous placebo ayant un HDL-cholestérol plus bas. Ces résultats laissent à tout le moins perplexes sur le bénéfice clinique d'une augmentation du HDL-cholestérol, suggérant deux explications possibles et une conclusion :

- la première explication est que l'hypothèse HDL pourrait ne

pas être bonne : il n'y aurait pas de bénéfice à augmenter pharmacologiquement le HDL-cholestérol,

– la seconde explication est que l'hypothèse HDL reste bonne, mais que le taux plasmatique du HDL obtenu sous traitement n'est pas le reflet d'une action bénéfique sur le HDL. Le bénéfice d'une action sur la voie du HDL pourrait en effet provenir du mode d'action d'une molécule agissant sur le métabolisme et/ou la fonction du HDL plus que sur son taux,

– la conclusion est que l'hypothèse HDL n'est pas validée et qu'il ne peut être proposé aujourd'hui d'augmenter le HDL-cholestérol pour prévenir les événements coronariens.

Le fait que l'hypothèse HDL ne soit pas validée ne veut pas dire qu'elle n'est pas bonne, et à cet égard, plusieurs pistes indiquent qu'une action sur le HDL pourrait être favorable en augmentant son taux soit par infusion (apo-A1 Milano), soit par synthèse (PPAR agonistes) ou en agissant sur sa fonction par l'induction d'une grande variété de gènes impliqués dans l'efflux de cholestérol à partir des macrophages ou dans le transport et l'excrétion du cholestérol, via l'activation de la LXR.

#### 4. – Autres limites de l'hypothèse HDL

Une autre limite de l'hypothèse HDL et qui est à la croisée des études épidémiologiques et des données de la recherche fondamentale est que, si à l'échelle de la population il existe un lien inverse entre le taux de HDL-cholestérol plasmatique et le risque d'événements coronariens, à l'échelle individuelle, la relation n'est pas constamment vérifiée.

Ainsi, un taux plasmatique bas de HDL-cholestérol peut ne pas être associé à un risque élevé de maladie coronaire. Cela est le cas des patients ayant une anomalie génétique qualifiée d'apo-A1 Milano. Ces patients, en faible nombre il est vrai, originaires du nord de l'Italie, ont une substitution d'une cystéine par une arginine dans leur apo-A1 et ont un taux de HDL-cholestérol plasmatique bas, mais paradoxalement un risque cardiovasculaire très faible et un efflux de cholestérol par voie hépatique très élevé. Inversement, dans des modèles expérimentaux, le taux plasmatique de HDL est élevé (probablement parce qu'il ne peut pas être éliminé par le foie) et le développement de l'athérosclérose est important, probablement parce que le HDL-cholestérol n'a pu être vidé de son cholestérol estérifié et ne peut plus participer à l'efflux de cholestérol des vaisseaux.

Ces deux exemples illustrent le fait que le taux plasmatique de HDL-cholestérol peut ne pas refléter la fonction bénéfique potentielle du HDL-cholestérol.

#### 5. – La toxicité propre du torcetrapib

Il est donc mis en évidence une élévation de la pression artérielle chez les patients prenant du torcetrapib. Cette augmentation est de l'ordre de 3 mmHg de systolique en moyenne : cette élévation peut-elle expliquer une augmentation de 60 % de la mortalité totale en presque un an dans l'étude ILLUMINATE ?

Les données de l'épidémiologie indiquent que le lien de cause à effet paraît peu probable, notamment parce qu'il s'agit de mortalité totale et parce que cet effet est précoce, alors que l'augmentation de la pression systolique est faible. Il reste possible cependant qu'il y ait un lien direct, puisque quelques patients peuvent avoir une élévation beaucoup plus importante de leur pression artérielle, et que selon les critères d'inclusion de l'étude ILLUMINATE, ils sont à risque cardiovasculaire élevé.

Un élément important dans cette réflexion est d'essayer de comprendre pourquoi il y a une élévation de la pression artérielle : aucune donnée n'est actuellement disponible sur le mécanisme de l'élévation de la pression artérielle. Tout au plus, plusieurs auteurs ont suggéré que l'élévation de la pression artérielle pourrait être le reflet d'un effet vasculaire délétère du torcetrapib, tel, par exemple, un vasospasme ou une activation du système rénine-angiotensine. L'augmentation préférentielle des événements cardiovasculaires dans les études ayant évalué le torcetrapib est un argument en faveur de cette hypothèse.

Par ailleurs, le mécanisme de l'inhibition de la CETP par le torcetrapib, contribuant à former de gros complexes regroupant la CETP, le torcetrapib et la particule de HDL, peut contribuer à une diminution de la fonction des HDL les rendant moins reconnaissables par le foie et/ou moins efficaces à capter le HDL des macrophages, voire délétères, pouvant se déposer sur les parois vasculaires et être potentiellement toxiques. Enfin, il reste possible que la voie de l'inhibition de la CETP ne soit pas une voie favorable en contribuant à diminuer la sortie du cholestérol estérifié des particules HDL.

Enfin, il convient de citer une dernière hypothèse pouvant expliquer les résultats décevants observés sous torcetrapib. Les essais l'évaluant ont été conduits chez des patients qui ont été plus définis par leur niveau de risque que par leur profil lipidique et recevant une statine (donc ayant initialement un taux de LDL-cholestérol jugé comme trop élevé), et il reste possible que l'inhibition de la CETP et/ou une action sur le HDL-cholestérol ne soit pas parfaitement utile ou bénéfique chez ce type de patient, mais puisse l'être dans une population plus ciblée comme celle ayant un HDL-cholestérol très bas.

## ■ CONCLUSION

L'histoire du torcetrapib est très instructive et permet de faire une synthèse des acquis concernant les voies d'action sur le HDL-cholestérol.

Il ne fait aucun doute que la voie du HDL-cholestérol participe physiologiquement à la réduction du risque d'athérosclérose. Les données de la recherche fondamentale sont sur ce sujet concordantes avec les données de l'épidémiologie d'observation. Ainsi, à l'échelle d'une population et, par extrapolation, à l'échelon de l'individu, et malgré quelques réserves, le taux de HDL plasmatique dosé hors la prise de tout traitement agissant sur le métabolisme lipidique permet, couplé à l'évaluation d'autres paramètres, de quantifier le risque cardiovasculaire absolu d'un sujet.

Force est de reconnaître que l'hypothèse HDL n'est pas validée : il n'y a pas encore de preuves formelles, rigoureuses et concordantes indiquant que plus le HDL-cholestérol sera élevé par l'effet d'un traitement pharmacologique, plus le risque cardiovasculaire d'un sujet diminuera.

A cet égard, il convient encore d'attendre le résultat d'études en cours et ceux du développement de nombreux traitements agissant sur la voie du HDL-cholestérol, comme les PPAR alpha et gamma agonistes. Parmi les essais en cours, deux paraissent particulièrement importants et sont effectués avec la niacine à action prolongée, dans le second, la niacine est couplée à une molécule (le MK-204 aussi dénommé laropipant) qui diminue significativement l'incidence des flushes associés à son utilisation :

- L'étude AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High triglycerides and Impact on Global Health Outcomes*) qui doit enrôler 3 300 patients à risque cardiovasculaire élevé et ayant une maladie coronaire (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT00120289). Cette étude a débuté en septembre 2005 et sa fin est prévue en décembre 2010.
- L'étude HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*), qui doit enrôler 20 000 patients en prévention secondaire (dont 7 000 diabétiques), en Angleterre, en Chine et dans le nord de l'Europe. Tous les patients devant par ailleurs recevoir un traitement permettant de diminuer le LDL-cholestérol (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT00461630). Cette étude a débuté en janvier 2007 et sa fin est prévue en janvier 2013.

En pratique, ces données ont des implications simples :

- Si le HDL-cholestérol est un élément qui doit et peut servir à l'appréciation du risque cardiovasculaire lorsqu'il est dosé chez un patient ne prenant pas de traitement agissant sur les lipides mais que sa valeur pronostique chez un patient sous traitement agissant sur les lipides n'est pas déterminée, le taux de HDL obtenu sous traitement ne doit pas modifier l'attitude thérapeutique. En d'autres termes, et par exemple, il ne faut pas diminuer la posologie d'un traitement par statine et changer d'objectif de LDL-cholestérol, si le HDL augmente sous statine. La valeur d'une augmentation du HDL sous statine n'est pas connue. L'abaissement du LDL-cholestérol reste la cible prioritaire.
- Face à un patient à risque cardiovasculaire élevé, quel que soit son profil lipidique, la statine reste le traitement prioritaire, à une exception près : le patient ayant un LDL-cholestérol bas (inférieur au moins à 1 g/L), des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas. Dans ce cas, les mesures prioritaires sont d'ordre hygiéno-diététiques favorisant la pratique d'une activité physique régulière, la diminution des apports en sucres d'absorption rapide, et le cas échéant, l'équilibre d'un diabète. Ces mesures, comme divers traitements pharmacologiques vont contribuer à améliorer le profil lipidique, mais leur effet sur le pronostic n'est toutefois pas documenté avec un niveau de preuve élevé chez de tels patients.

Pour conclure et simplifier encore, si en 2007, seule la voie du LDL-cholestérol, c'est-à-dire son abaissement par une statine, est validée en termes de bénéfice clinique, et si la voie du HDL est encore en exploration, retenons que mieux vaudrait agir avec une bonne molécule sur le mauvais cholestérol qu'avec une mauvaise molécule sur le bon cholestérol. ■

## Bibliographie

1. BROUSSEAU ME et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 1 505-15.
2. DAVIDSON M et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib when administered with and without atorvastatin to subjects with a low level of high-density lipoprotein cholesterol. Program and abstracts of the American College of Cardiology Annual Scientific Session, 2005, Orlando, Florida. Abstract 802.
3. THUREN Tet al. Torcetrapib combined with atorvastatin raises HDL-C, lowers LDL-cholestérol-C, and is well tolerated: Results from a phase 2 dose-ranging clinical trial. *Circulation*, 2005 ; 112 (17 Suppl.) : II-179. Abstract 942.
4. BAMBERGER MJ et al. CETP inhibition in humans by torcetrapib maintains the cholesterol efflux potential of HDL. *Circulation*, 2005 ; 112 (17 Suppl.) : II-179. Abstract 941.
5. NISSEN SE et al. for the ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1 304-16.
6. TALL AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1 364-6.