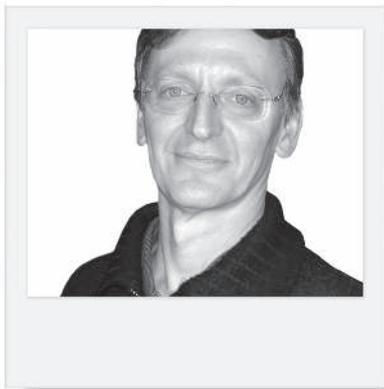


CONGRÈS American Heart Association

Etude AIM HIGH : faut-il augmenter un HDL bas et diminuer des triglycérides élevés ?

RÉSUMÉ : L'étude AIM HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes trial*) a été un essai thérapeutique conduit par une agence de santé américaine (le NHLBI) dont l'objectif était d'évaluer l'effet clinique de la niacine (acide nicotinique à libération prolongée) contre placebo, chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire et ayant un LDL bas et un HDL bas.

Elle a été interrompue avant son terme faute d'efficacité clinique du traitement alors que l'objectif lipidique était atteint : le HDL avait augmenté significativement, les triglycérides avaient diminué significativement, et plus encore, le LDL avait aussi diminué significativement sous niacine.



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

On peut estimer que l'étude AIM HIGH évaluait soit l'apport de la niacine pour la prise en charge du risque cardiovasculaire, soit l'effet d'une stratégie thérapeutique ayant comme objectif de valider l'effet d'une augmentation du HDL-cholestérol et l'abaissement des triglycérides chez des patients ayant un HDL bas en prévention cardiovasculaire secondaire. Cette étude devait donc constituer une des possibilités de validation du bénéfice à traiter ce qui est dénommé par certains "le risque résiduel". Une étude préalable évaluant aussi la valeur de cette hypothèse, l'étude ACCORD Lipids, n'avait pas montré de bénéfice de l'addition d'un fibrate à une statine chez des diabétiques de type 2.

┌ L'étude AIM HIGH

1. Méthode

L'étude AIM HIGH a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé,

conduit en double-aveugle contre placebo. Elle a été conduite dans 92 centres investigateurs aux Etats-Unis et au Canada.

Les principaux critères d'inclusion étaient une maladie cardiovasculaire stable, un HDL-cholestérol inférieur 0,40 g/L chez les hommes et à 0,50 g/L chez les femmes, un LDL-cholestérol inférieur à 1,80 g/L et des triglycérides compris entre 1,50 et 4,00 g/L.

Les patients ont été randomisés aléatoirement pour recevoir soit un placebo (contenant cependant 50 mg de niacine), soit un traitement par niacine (à une dose devant atteindre 1500 à 2000 mg/j). La petite dose de niacine a été justifiée afin qu'il y ait quelques effets secondaires dans le groupe placebo (à type de flush), afin de limiter la possibilité pour les patients et les investigateurs de savoir si les patients recevaient la pleine dose ou non de niacine.

Le LDL des patients devait être compris entre 0,40 et 0,80 g/L et il devait

CONGRÈS American Heart Association

donc, si nécessaire pour cela, recevoir de la simvastatine jusqu'à 80 mg/j et/ou de l'ézétimibe. S'ils prenaient déjà une autre statine antérieurement, celle-ci était arrêtée pour être remplacée par de la simvastatine.

Il est à noter, qu'avant d'être randomisés, les patients étaient inclus dans une phase préalable où ils recevaient de la simvastatine à 40 mg/j et de l'acide nicotinique entre 1500 et 2000 mg par jour, afin de ne randomiser que les patients tolérant ces traitements.

Le critère d'évaluation primaire était un critère composé associant le délai d'apparition du premier événement parmi les suivants: mortalité coronaire, IDM non fatal, AVC ischémique, hospitalisation pour syndrome coronaire aigu, revascularisations coronaires ou cérébrales induites par des symptômes spécifiques.

L'étude devait s'arrêter lorsque 800 événements du critère primaire seraient survenus dans l'ensemble de la population ou lors d'une analyse intermédiaire, en cas du franchissement de seuils statistiques de bénéfice, ou d'effets indésirables ou de faible probabilité de voir apparaître une différence entre les groupes au-delà de la survenue de 50 % des événements du critère primaire.

2. Résultats

L'étude a été interrompue prématurément, lors d'une analyse intermédiaire et alors que plus de 50 % des événements nécessaires du critère primaire étaient survenus et pour deux raisons: l'absence de différence entre les deux groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire et donc la très faible probabilité de voir apparaître une différence en poursuivant l'étude et une augmentation significative des AVC ischémiques

chez les patients recevant la niacine. Après arrêt de l'étude et nouvelle analyse des événements cliniques, deux cas d'AIT seront modifiés pour être qualifiés d'AVC dans le groupe placebo, et la significativité concernant l'effet sur les AVC ne sera plus obtenue. Le suivi moyen a été de 3 ans.

Au terme de la phase d'évaluation de la tolérance des traitements, 3414 patients, âgés en moyenne de 64 ans ont été inclus dans l'étude dont 94 % recevaient préalablement une statine. La grande majorité avait une maladie coronaire, 21 % avaient une maladie cérébrovasculaire et 13 % une artérite.

Le HDL-cholestérol dont la valeur moyenne était à 0,35 g/L à l'inclusion a augmenté de 25 % à 3 ans, sous acide nicotinique, soit une différence de 13,2 % par rapport au placebo à 3 ans. La triglycéridémie qui était à 1,62 g/L en valeur médiane à l'inclusion, a diminué de 30,8 % à 3 ans sous acide nicotinique soit une différence de 20,9 % par rapport au placebo à 3 ans. Le LDL était en moyenne à 0,72 g/L à l'inclusion et a diminué de 13,6 % à 3 ans, sous acide nicotinique.

nique, soit une différence de 6 % en comparaison au placebo.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des événements du critère primaire (*fig. 1*).

3. Événements et analyses en sous-groupes

Le nombre d'infarctus du myocarde non fatal a été de 80 dans le groupe placebo (4,7 % des patients) et de 92 dans le groupe sous acide nicotinique (5,4 % des patients) et le nombre d'AVC ischémiques a été de 15 dans le groupe placebo (0,9 % des patients) et de 27 dans le groupe sous acide nicotinique (1,6 % des patients), toutes différences non significatives ($p = 0,11$ pour la différence concernant les AVC ischémiques) (*tableau I et fig. 2*).

Les analyses en sous-groupes préspecifiées n'ont pas montré de différence de résultats cliniques chez les patients ayant un diabète (33 % des patients inclus) et chez ceux n'en ayant pas et chez les patients ayant un syndrome

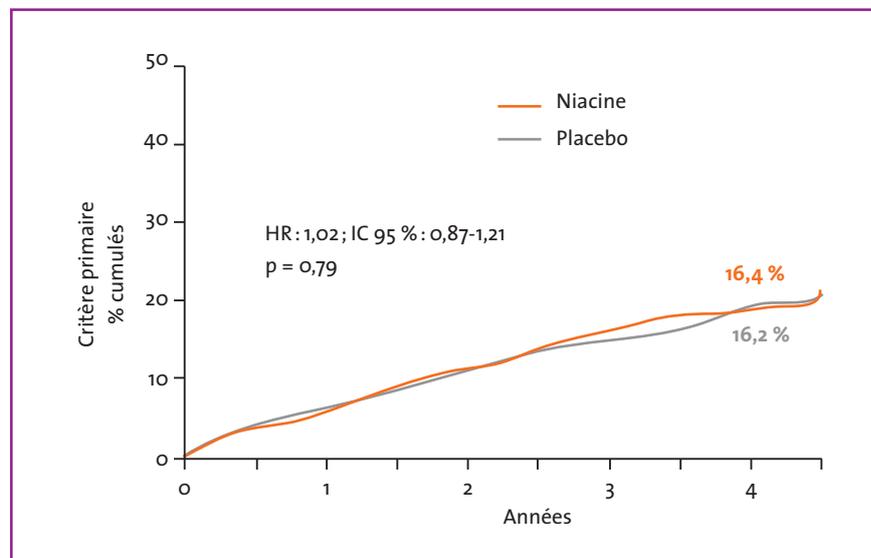


FIG. 1: Résultats de l'étude AIM HIGH. Événements du critère primaire.

	Hazard ratio	IC 95 %
Critère primaire	1,02	0,87-1,21
Critères secondaires		
Décès coronaire, IDM, AVC ischémique, SCA à haut risque	1,08	0,87-1,34
Décès coronaires, IDM, AVC ischémiques	1,13	0,90-1,42
Décès cardiovasculaire	1,17	0,76-1,80

TABLEAU I : Résultats de l'étude AIM HIGH.

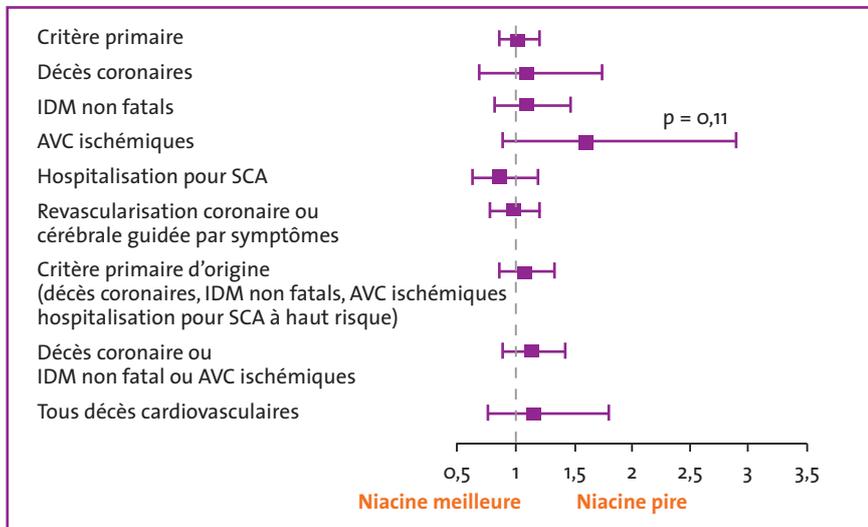


FIG. 2 : Résultats de l'étude AIM HIGH. Vue d'ensemble des critères.

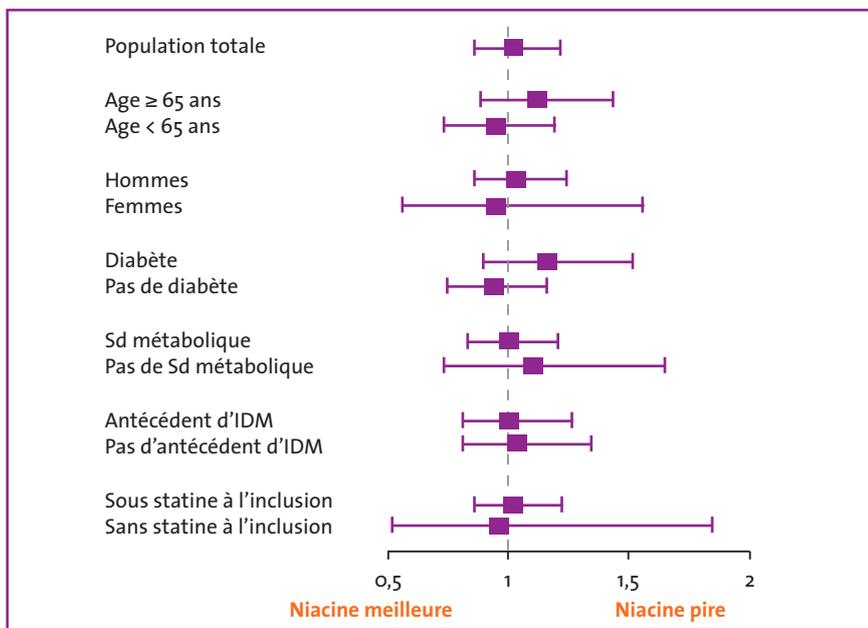


FIG. 3 : Résultats de l'étude AIM HIGH. Résultats sur l'ensemble des sous-groupes.

métabolique comme chez ceux n'en ayant pas (fig. 3).

Limites de l'étude AIM HIGH

A peine les résultats de l'étude AIM HIGH présentés qu'ils ont été vivement critiqués, notamment par Philip Barter (Sydney) chargé du commentaire de cette étude. Pour Barter, il était évident que cette étude ne pouvait être que négative car, selon lui, elle manquait de puissance et surtout, la différence de HDL entre les deux groupes comparés ne pouvait pas permettre de mettre en évidence une différence de 25 % du risque d'événements entre les groupes, comme envisagée dans le protocole statistique, mais au mieux pouvait-on envisager une différence de 12,5 %. Et alors, il aurait fallu plus de patients générant plus d'événements pour que cette différence atteigne la significativité voulue. Plus encore, la puissance de l'étude a été encore amoindrie par l'arrêt prématuré de l'étude.

De ce fait, pour Barter, cette étude ne doit pas conduire à changer les pratiques : la niacine reste une option thérapeutique valide, notamment chez les patients intolérants aux statines et chez les patients gardant un HDL bas sous statine. Pour Barter, cette étude n'a pas permis de tester l'hypothèse HDL.

Dans les commentaires suscités par l'étude lors de l'AHA, il y a eu une interrogation : pourquoi, dans le groupe sous placebo, le HDL qui était en moyenne à 0,34 g/L à l'inclusion a-t-il augmenté à 2 ans à 0,38 g/L, réduisant ainsi l'écart avec le groupe niacine. Deux explications ont été proposées : la première est celle d'un effet de régression vers la moyenne de la valeur du HDL dans le groupe placebo, la seconde est celle du changement de la statine préalablement utilisée chez certains patients, chan-

CONGRÈS American Heart Association

gement pour la simvastatine qui pourrait avoir un effet d'augmentation du HDL plus élevé que la statine précédemment utilisée chez les patients du groupe placebo.

Enfin, un autre commentaire pour expliquer le résultat neutre de cette étude a été de proposer que lorsque le LDL est très abaissé et/ou que les patients reçoivent déjà depuis plusieurs années une statine, les plaques d'athérome sont devenues stables et il ne devient plus possible de démontrer le bénéfice clinique d'une stratégie lipidique associée.

Le modèle HDL bas-triglycérides élevés comme cible thérapeutique

De nombreuses études épidémiologiques d'observation, confortées par leur analyse conjointe dans des méta-analyses (*Lancet*, 2007; 370: 1829-1839), ont démontré qu'il existe une corrélation puissante et indépendante entre le taux du HDL-cholestérol et le risque d'infarctus du myocarde: plus le HDL est bas, plus le risque d'infarctus du myocarde est élevé. Cette relation a aussi été démontrée chez les patients recevant un traitement par statine et dont le LDL-cholestérol a été abaissé en dessous de 1 g/L.

Si la relation entre valeur du HDL plasmatique et risque d'infarctus du myocarde est bien établie, il n'y a pas de relation entre la valeur du HDL-cholestérol et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) fatal.

1. Les arguments pour l'hypothèse HDL...

Partant du constat épidémiologique, l'hypothèse HDL propose qu'il est bénéfique cliniquement d'augmenter le HDL avec un traitement pharmacologique.

Concernant la validation potentielle de cette hypothèse, trois types de résultats d'études sont régulièrement mis en avant:

- l'étude *Coronary Drug Project*, ayant évalué l'acide nicotinique (chez 1119 patients) contre placebo (chez 2789 patients), et dont le résultat est généralement présenté comme favorable;
- l'étude VA HIT, qui a montré qu'un fibrate, le gemfibrozil, permet de diminuer significativement (et de 22 % en valeur relative) le risque cumulé de décès coronariens et d'infarctus du myocarde non fatals en prévention secondaire de la maladie coronaire chez des hommes ayant un HDL-cholestérol bas et un LDL-cholestérol non élevé. Or, dans cette étude, le gemfibrozil n'a pas modifié les taux de LDL plasmatique et a augmenté significativement de 6 % en valeur relative le HDL-cholestérol;
- les analyses en sous-groupes de quelques essais faits avec des fibrates indiquant qu'un bénéfice peut être observé dans les sous-groupes ayant des valeurs basses de HDL et des valeurs élevées de triglycérides.

2. Et leurs limites

Quoi qu'il en soit dit aujourd'hui, le résultat de l'étude *Coronary Drug Project*, publié en 1975, n'est absolument pas favorable à l'acide nicotinique. Le critère primaire de l'étude (certes ambitieux) était la mortalité totale et l'acide nicotinique n'a pas modifié ce critère: le risque relatif concernant ce critère dans la comparaison entre l'acide nicotinique et le placebo a été de 0,95 (IC 95 % : 0,81-1,11; $p = 0,50$). Pourquoi ce résultat est-il alors présenté comme favorable? Parce qu'un effet significatif a pu être enregistré sur des critères secondaires (ce qui n'a aucune valeur lorsque le critère primaire est négatif) et parce qu'il est apparu une diminution "jugée" significative de la mortalité totale lorsque les patients ont été suivis 10

ans de plus après l'arrêt de l'étude et de la randomisation (résultat méthodologiquement non valide). Plus encore, si tant est qu'un résultat soit admis comme favorable dans cette étude, est-il le fait de l'augmentation du HDL-cholestérol? Impossible à dire, puisqu'à l'époque, le HDL-cholestérol n'a pas été dosé chez les patients enrôlés dans l'étude. En revanche, il avait été enregistré une diminution de 10 % du cholestérol total sous acide nicotinique dans cet essai. L'étude *Coronary Drug Project* ne valide donc pas l'hypothèse HDL et ne valide pas le bénéfice de l'acide nicotinique en l'absence de traitement par statine.

L'étude VA HIT avait enrôlé des patients en prévention cardiovasculaire secondaire et ayant un HDL-cholestérol bas. Elle a mis en évidence un bénéfice significatif concernant le critère primaire évalué et comme le LDL-cholestérol n'a pas été différent sous placebo et sous gemfibrozil, alors que le HDL avait significativement augmenté de 6 % sous gemfibrozil, cette étude est la seule qui pourrait valider l'hypothèse HDL. Cependant, elle est bien l'unique et seule étude dans ce cas. En effet, un autre essai du même type, l'étude BIP ayant évalué le bézafibrate, a mis en évidence une augmentation significative du HDL sous traitement de 18 % (donc 3 fois plus que ce qui a été constaté dans VA HIT) mais aucun bénéfice clinique. **Paradoxal non?** Plus encore, une méta-analyse parue en 2009, ayant pris en compte les données de 108 essais thérapeutiques ayant inclus 299 310 patients, n'a pas pu mettre en évidence de relation entre l'augmentation du HDL par un traitement pharmacologique et un bénéfice clinique éventuel. VA HIT reste pour le moment la seule étude indiquant un bénéfice de l'augmentation du HDL, à moins qu'elle ne démontre plus simplement l'originalité d'une molécule comme le gemfibrozil...

Enfin, l'argument d'un bénéfice dans des sous-groupes se heurte à deux difficultés :

– la première est celle de ne prendre en compte que des sous-groupes et dans des études dont le résultat sur le critère primaire était négatif : l'effet dans un sous-groupe ne peut donc dans ces études être conçu que comme un effet hasard statistique ;

– la seconde est que lorsque plusieurs études sont prises en compte pour indiquer que dans les sous-groupes avec HDL bas et triglycérides élevés il pourrait y avoir un bénéfice de l'augmentation du HDL, les définitions de ces sous-groupes varient d'une étude à l'autre concernant les valeurs seuils de HDL et de triglycérides retenues pour définir ces sous-groupes.

Force est donc de constater aujourd'hui qu'il n'y a aucune preuve du bénéfice de l'augmentation du HDL-cholestérol par un moyen pharmacologique. De ce fait, si selon Philipp Barter, l'étude AIM HIGH n'est pas suffisante pour rejeter l'hypothèse HDL, il n'y a en regard toujours pas d'arguments solides et probants pour valider cette hypothèse. Elle reste une hypothèse.

Pour la pratique

1. Le HDL comme marqueur du risque pas comme cible thérapeutique pharmacologique

En 2012, le HDL-cholestérol est et reste un marqueur puissant du risque cardiovasculaire. Il n'y a aucune

POINTS FORTS

- ➔ L'étude AIM HIGH n'a pas montré de bénéfice clinique de l'augmentation d'un HDL-cholestérol bas, associée à une diminution de la triglycéridémie, en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients ayant un LDL bas sous statine.
- ➔ En 2012, le HDL ne peut pas être considéré comme une cible d'un traitement pharmacologique mais reste un marqueur puissant du risque cardiovasculaire : en l'état actuel de la science, le HDL n'est pas un facteur mais un marqueur du risque cardiovasculaire

preuve qu'une augmentation du HDL-cholestérol par un moyen pharmacologique est bénéfique et ce, que sa valeur plasmatique soit basse ou non, que le patient reçoive ou non une statine, que la triglycéridémie soit élevée ou non. De ce fait, le HDL-cholestérol n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire mais un marqueur : le HDL-cholestérol n'est pas et ne peut pas encore être une cible pharmacologique.

2. En attendant la suite

Les données actuelles seront peut-être contredites dans les 5 prochaines années puisque devraient alors être connus les résultats de plusieurs essais évaluant des traitements ayant comme effet principal d'augmenter le HDL-cholestérol, ces essais ayant la particularité d'avoir inclus un nombre très important de patients :

– l'un, l'étude HPS 2-THRIVE (*Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular*

Events trial), évalue l'acide nicotinique contre placebo chez plus de 20 000 patients et ses résultats devraient être disponibles en 2013 ;

– les deux autres évaluent un inhibiteur de la CETP : le dalcetrapib dans l'étude DAL-Outcomes ayant enrôlé 16 500 patients et dont les résultats pourraient aussi être disponibles en 2013, et l'autre, l'anacetrapib dans l'étude HPS 3 REVEAL qui doit enrôler 30 000 patients et dont les résultats devraient être disponibles dans 5 ans.

En attendant, il n'y a qu'une seule cible lipidique pour diminuer le risque cardiovasculaire : diminuer le LDL-cholestérol ; et un moyen essentiel : les statines.

Conflits d'intérêts de l'auteur : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.