

Le “bon cholestérol” est-il si bon ?

Lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* qui se sont tenues à Orlando (États-Unis) du 07 au 10 novembre 2015, une étude épidémiologique d'observation va probablement modifier profondément notre façon d'envisager l'utilité du HDL-cholestérol dans la prise en charge du risque cardiovasculaire. Cette étude suscite plusieurs réflexions.

L'étude

Les auteurs canadiens de l'étude, présentée par Dennis Ko, ont voulu évaluer la relation entre le taux de HDL-cholestérol plasmatique et la mortalité cardiovasculaire, la mortalité par cancer et la mortalité par autres causes. Cette étude a donc comme premier intérêt original d'évaluer la relation entre le HDL et les diverses causes de mortalité non cardiovasculaire. Elle a surtout comme intérêt d'utiliser une base de données gigantesques, ce que les Anglo-Saxons dénomment *big data*, puisque ce sont les registres de la cohorte CANHEART, créée à partir de 17 bases de données en Ontario (Canada), qui ont été utilisés, permettant de disposer de données sur 631 762 patients âgés de 40 à 105 ans et sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou de cancer. L'analyse de la relation étudiée a été ajustée sur les données démographiques, cliniques et lipidiques : âge, revenu, pression artérielle, diabète, non-HDL-cholestérol, triglycéridémie et comorbidités.

L'âge moyen des patients inclus était de 52 ans, 55 % étaient des femmes, le taux moyen de HDL était de 0,55 g/L, 17 944 patients avaient un HDL supérieur à 0,90 g/L et 12 542 un HDL inférieur ou égal à 0,30 g/L. Parmi les patients ayant des niveaux élevés de HDL-cholestérol, il y avait plus de femmes et l'âge était plus élevé. Parmi les patients ayant des niveaux bas de HDL-cholestérol, il y avait plus de patients à faible revenu, d'hypertendus, de diabétiques, de fumeurs et de patients ayant une bronchopathie chronique obstructive.

Le suivi moyen a été de 4,6 ans, et le taux moyen de mortalité chez les femmes a été de 6,6 pour 1 000 personnes-années (8 613 décès colligés) et chez les hommes de 8,1 pour 1 000 personnes-années (9 339 décès colligés).

Chez les femmes, en prenant comme valeur de référence un HDL-cholestérol compris entre 0,51 et 0,60 g/L, il est observé une augmentation significative de la mortalité pour les trois causes étudiées lorsque les valeurs de HDL-cholestérol sont plus basses, et pas de diminution de la mortalité, notamment cardiovasculaire, pour les valeurs plus élevées, à l'exception d'une augmentation significative de la mortalité par autres causes que les cancers et les décès cardiovasculaires au-delà de 0,90 g/L, la relation prenant la forme d'une courbe en J (*fig. 1*).



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

Chez les hommes, en prenant comme valeur de référence un HDL-cholestérol compris entre 0,41 et 0,50 g/L, il est observé une augmentation significative de la mortalité pour les trois causes étudiées lorsque les valeurs de HDL-cholestérol sont plus basses et pas de diminution de la mortalité, notamment cardiovasculaire, pour des valeurs plus

élevées, à l'exception d'une augmentation significative de la mortalité par autres causes que les cancers et les décès cardiovasculaires au-delà de 0,70 g/L, la relation prenant la forme d'une courbe en U (**fig. 2**). Ces résultats n'ont pas été différents lorsque l'analyse a été ajustée sur les niveaux de LDL-cholestérol et sur l'utilisation ou non d'une statine.

Une analyse plus détaillée d'une sous-cohorte de 5 108 patients a montré que les valeurs les plus élevées étaient associées à un poids plus faible (IMC < 25 kg/m²), une activité physique modérée (au moins 30 mn de marche par jour), une consommation plus élevée de fruits et légumes (au moins 5 parts par jour) et une consommation élevée d'alcool (au moins 5 verres occasionnellement, au moins une fois par mois, pendant l'année précédant l'étude). Cette étude montre donc que :

- les niveaux de HDL-cholestérol plasmatique sont corrélés à de multiples facteurs, notamment socio-économiques, de style de vie et de comorbidités ;
- il y a une relation en forme de courbe en J ou en U entre les valeurs plasmatiques de cholestérol et le risque de décès, notamment par autres causes que cardiovasculaires ou par cancer ;
- des valeurs basses de HDL-cholestérol sont associées à une augmentation du risque de décès par cancer.

Ces données suggèrent donc qu'il n'y aurait pas de relation causale entre les taux plasmatiques de HDL-cholestérol et la mortalité cardiaque ou non cardiaque. En ce sens, les résultats de cette étude vont à l'encontre de nombreuses autres études qui avaient servi à fonder une part de l'épidémiologie en matière de paramètres lipidiques.

Première réflexion : prudence

Cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication permettant d'en analyser les limites potentielles qui pourraient en diminuer éventuellement la valeur. Comme elle est discordante avec les résultats des études épidémiologiques antérieures, il serait utile de pouvoir l'analyser en détail, afin de juger si ces différences sont induites par les méthodes différentes des études disponibles. Les seules informations obtenues lors de l'AHA ont été celles indiquant que les causes de décès retenues ont été

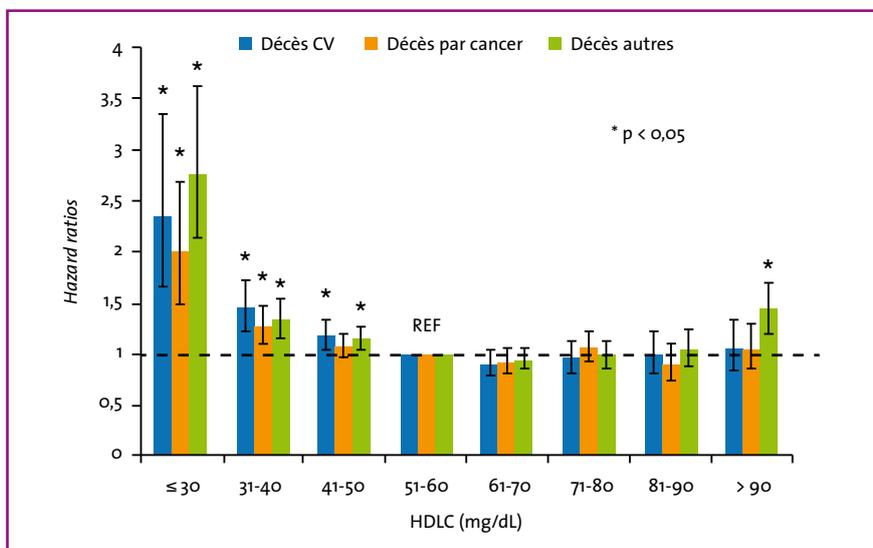


FIG. 1 : Relation entre taux plasmatique de HDL-cholestérol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en hazard ratio ajusté) chez les femmes.

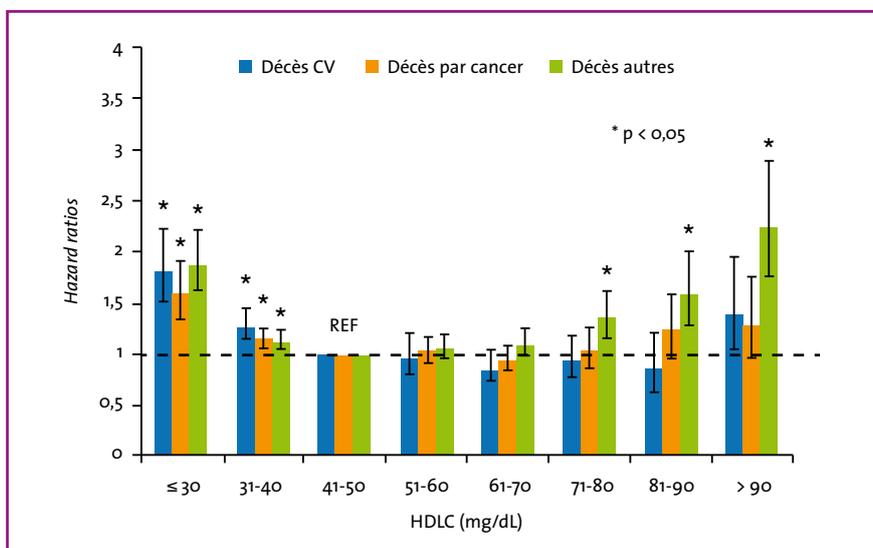


FIG. 2 : Relation entre taux plasmatique de HDL-cholestérol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en hazard ratio ajusté) chez les hommes.

celles relevées sur les certificats de décès et que seules les valeurs plasmatiques du HDL ont été prises en compte, sans connaissance de la taille des particules, de leurs sous-classes et/ou fonction. Cependant, en première analyse des données disponibles, il n'apparaît pas y avoir de raison majeure pour que les résultats d'une telle étude soient globalement faux.

Deuxième réflexion : sur le fonctionnement de la pratique scientifique

Cette étude, dont les conclusions paraissent importantes par les remises en cause qu'elle laisse envisager, est originale par la méthode utilisée, notamment l'exploitation des bases de données importantes. Elle aurait donc pu figurer dans les sessions principales des grandes études. Cependant, elle a figuré dans une session annexe, alors que des études de moindre importance en termes de conséquences pratiques ont figuré parmi les études présentées dans les sessions majeures de ce congrès. Il en a été ainsi, par exemple, d'une étude de recherche de dose sur des critères intermédiaires de molécules non commercialisées dans l'insuffisance cardiaque ou d'une étude d'évaluation des effets biologiques d'un potentiel nouvel hypocholestérolémiant, toutes études qui ont fait l'objet de rapports dans les principaux comptes rendus de ce congrès.

Pourquoi l'étude sur le HDL n'a-t-elle pas été mise en avant dans une session majeure ? Parce qu'elle est dérangeante ? Parce que l'effet de mode actuel est qu'après le succès d'un nouveau traitement dans l'insuffisance cardiaque, il est devenu tentant de mettre plus en avant les traitements de l'insuffisance cardiaque dans une session qui a été entièrement consacrée à cette maladie et dans laquelle les études présentées n'ont pas contribué à des avancées pratiques ?

Troisième réflexion : pourquoi des données divergentes ?

Pourquoi une étude nouvelle semble invalider des données anciennes ayant conduit à des pratiques médicales spécifiques et au développement de nouvelles molécules pouvant augmenter le HDL-cholestérol ? Et d'abord, quels sont les fondements de l'hypothèse HDL qui a conduit à écrire, dans une conférence de consensus de 2004, que *“augmenter le HDL doit être une priorité chez les patients ayant une maladie coronaire et des anomalies lipidiques comportant un HDL bas”* ?

L'hypothèse HDL est en réalité relativement récente. C'est dans les années 1960 que le HDL est décrit pour la première fois, après avoir été isolé par centrifugation. Dès lors, son intérêt est évalué dans la cohorte initiale de l'étude de Framingham, qui montre, en 1977 et plus spécifiquement en 1988, une corrélation inverse entre les taux de HDL-cholestérol plasmatique et le risque d'infarctus du myocarde. Ces données ont généré le concept que le HDL pouvait être un “bon cholestérol” et avoir des effets protecteurs contre le risque d'infarctus du myocarde : c'est l'hypothèse HDL. Celle-ci a été renforcée par des travaux de recherche fondamentale, en faveur d'un transport inverse du cholestérol depuis les artères permettant même une inhibition de l'athérome. Ces données ont donc conduit à envisager que les traitements pouvant augmenter le HDL seraient bénéfiques. Mais depuis, l'hypothèse HDL est nettement controversée et l'étude rapportée à l'AHA contribue à augmenter la controverse.

Pourquoi cette étude conforte-t-elle la vacuité potentielle de l'hypothèse HDL ? Et en quoi diverge-t-elle des études précédentes ?

Au premier abord, l'étude présentée à l'AHA a un atout important : sa puis-

sance. Elle a colligé plus de trois fois plus de décès (n = 17 952) qu'il n'y a eu de patients enrôlés dans l'étude de Framingham (n = 5 209), et les constatations sont quasi les mêmes concernant le nombre de patients avec un HDL bas ou avec un HDL élevé. Rappelons qu'initialement, à partir de la cohorte de Framingham, il avait été évalué que le risque cardiovasculaire débutait à partir d'une valeur de 2 g/L de cholestérol total et qu'il avait fallu l'étude MRFIT ayant inclus 356 222 hommes pour démontrer que le risque cardiovasculaire augmentait même pour des valeurs plus basses de cholestérolémie totale.

La plus puissante étude corrélant les valeurs de HDL et le risque coronarien est celle parue en 2009, à partir de plusieurs études épidémiologiques ayant servi à bâtir la grille de risque SCORE. Cette méta-analyse d'études très diverses, conduites à des époques différentes, avait colligé les données de 104 961 patients et n'avait évalué que le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire. Ses auteurs avaient conclu qu'il y avait bien une relation inverse entre le taux de HDL et le risque coronarien. Mais, en analysant les résultats en détail, il peut être constaté que la relation entre HDL et événements cardiovasculaires est effectivement inverse, mais uniquement pour des valeurs de HDL basses. Par ailleurs, dans le quintile de HDL le plus élevé, les nombres d'événements sont relativement faibles (69 chez les femmes et 237 chez les hommes). Enfin, cette étude n'a pris en compte que les événements cardiovasculaires.

Au-delà de la puissance, ce qui fait la force de l'étude présentée à l'AHA est d'avoir pris en compte la mortalité, pas uniquement cardiovasculaire, mais également par cancer et par autres causes. Et là apparaissent trois “surprises” :

>>> S'il y a une corrélation inverse entre le HDL et la mortalité cardiovasculaire,

BILLET DU MOIS

celle-ci ne s'exprime que pour les valeurs basses du HDL et n'existe plus après des valeurs de 0,60 g/L chez les femmes et de 0,50 g/L chez les hommes : dès lors, il devient difficile d'affirmer qu'une valeur très élevée de HDL-cholestérol est associée à un excellent pronostic cardiovasculaire.

>>> S'il y a une corrélation inverse entre le HDL et la mortalité cardiovasculaire, cette corrélation est aussi constatée avec le risque de décès par cancer. Dès lors, le HDL est-il un facteur impliqué dans la physiopathologie de la maladie athéroscléreuse ou est-il le marqueur d'un terrain et/ou d'un mode de vie qui prédispose au cancer et à la maladie coronaire ?

>>> Il y a une corrélation entre les valeurs de HDL et le risque de décès par autres causes que la maladie coronaire ou le cancer. Plus le HDL est bas, plus ce risque est élevé ; plus le HDL est élevé, plus ce risque augmente à nouveau. Dès lors, peut-on n'envisager le HDL qu'à la seule lumière de sa corrélation avec la maladie coronaire ou doit-on envisager que, si une élévation pharmacologique du HDL peut diminuer le risque coronarien, elle peut aussi augmenter le risque de décès d'autres causes et ne serait finalement pas bénéfique ?

Ces données rejoignent finalement celles acquises dans les essais cliniques ayant évalué des molécules permettant d'augmenter le HDL. Il n'a été mis en évidence aucune diminution du risque coronarien ni de décès coronarien dans l'ensemble des essais thérapeutiques dans lesquels une molécule a permis d'élever le HDL-cholestérol, et il a parfois été mis en évidence des effets adverses qui ont initialement été attribués aux molécules évaluées. Il en a été ainsi dans l'étude ILLUMINATE, où le torcétrapib qui augmente le HDL de 72 % a aussi augmenté la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire, et dans l'étude HPS 2, où la niacine qui augmente le HDL de 14 % a aussi augmenté les complications associées au diabète, les événements diges-

tifs, les infections, les hémorragies... Alors, effet molécule ou effet HDL ?

Enfin, les données de l'étude présentée à l'AHA sont en concordance avec plusieurs publications récentes, notamment celles qui indiquent que les taux plasmatiques de HDL sont de mauvais indicateurs du risque cardiovasculaire et que c'est la fonctionnalité du HDL qu'il faudrait prendre en compte (encore faudrait-il pouvoir l'analyser en pratique clinique quotidienne). Ces études récentes ont ainsi permis de conclure que :

– les taux plasmatiques de HDL sont le reflet de la production, des modifications et du catabolisme des particules de HDL. De ce fait, ils ne doivent pas être considérés comme une mesure des flux inverses de cholestérol ;

– certains mécanismes génétiques, augmentant les taux plasmatiques de HDL-cholestérol, ne sont pas associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde, comme en a témoigné une étude cas-contrôle faite en randomisation mendélienne. De ce fait, il n'est pas possible de conclure que tout traitement qui augmentera le HDL-cholestérol sera corrélé à une diminution du risque coronaire.

Avec l'étude présentée à l'AHA, la notion qu'un taux plasmatique élevé de HDL-cholestérol ne constitue pas un facteur protecteur vis-à-vis du risque coronaire est renforcée. Plus encore, il est indiqué qu'une telle valeur peut même être significativement corrélée à une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire et non cancéreuse. Il est donc temps d'avoir un nouveau regard sur le HDL-cholestérol.

Quatrième réflexion : sur les conséquences possibles

>>> Une première conséquence pratique des données récentes sur le HDL est que des taux très bas de HDL sont corrélés à la fois au risque coronaire et au risque de décès par cancer. La valeur du HDL

est donc un marqueur de mauvais pronostic sans que l'on puisse déterminer si le HDL, en tant que tel, reflète un terrain génétique et/ou un mode de vie particulier qui expose au risque coronaire et au risque de cancer, ou si le HDL est un réel cofacteur de ces risques. Il en résulte que, même en présence d'un HDL bas, il ne peut être accepté et acceptable de déduire qu'il est bénéfique d'augmenter le HDL par un moyen thérapeutique quelconque. Il faudra démontrer spécifiquement le bénéfice d'une telle attitude.

>>> Une deuxième conséquence est la valeur à accorder à des taux plasmatiques élevés de HDL-cholestérol et de l'utilité qu'il y aurait à proposer un traitement qui pourrait augmenter le HDL chez des patients qui ont déjà des taux plasmatiques dans les valeurs moyennes et/ou élevées. Cette attitude comporte-t-elle un risque ?

Il en résulte encore une fois des constatations et conclusions simples :

– s'agissant des études épidémiologiques, la mise en évidence d'une corrélation entre deux paramètres ne signifie pas qu'il y a causalité : une corrélation n'indique pas qu'un paramètre doit de ce fait être une cible thérapeutique ;

– lorsqu'une étude épidémiologique manque de puissance et/ou n'analyse qu'un aspect d'un problème, elle peut aboutir à des inférences erronées : en l'occurrence, dans le cas du HDL, à indiquer que plus le HDL est élevé, meilleur sera le pronostic cardiovasculaire – cela n'est maintenant vrai qu'en-deçà de certaines valeurs et pas au-delà –, et à indiquer que plus le HDL est élevé, meilleur devrait être le pronostic, alors qu'il est maintenant mis en évidence une corrélation entre HDL très élevé et mortalité non cardiovasculaire et non cancéreuse.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.