

■ Billet du mois

2017 : une année décisive pour l'hypothèse cholestérol ?

“Le peuple a besoin qu'on l'éblouisse et non pas qu'on l'éclaire”
~ Charles Fourier in Théorie des quatre mouvements.*



F. Diévert
Clinique Villette, DUNKERQUE.

C' est le vendredi 17 mars 2017, lors de la séance inaugurale de l'ACC (*American College of Cardiology*) que seront présentés les résultats de l'étude FOURIER. Cet essai a inclus 27 564 patients à haut risque d'événement cardiovasculaire afin d'évaluer si, par rapport au placebo, un traitement par l'évolocumab, un anti-PCSK9, peut réduire le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'hospitalisation pour angor instable ou de revascularisation coronaire.

Plusieurs éléments rendent cette étude importante et cet article a pour objet d'en présenter quelques-uns.

■ La controverse sur le cholestérol

L'hypothèse lipidique des maladies cardiovasculaires a pris son essor dans les années 1950. Elle suppose que le cholestérol total et le LDL cholestérol sont des facteurs impliqués dans la genèse de la maladie athéromateuse et qu'il est utile de diminuer les taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL cholestérol afin de diminuer le risque de maladie coronaire. Cette hypothèse a cependant d'emblée été rejetée par plusieurs observateurs des faits dits scientifiques. Ces observateurs sont, depuis une quinzaine d'années maintenant, organisés en un réseau dénommé TINGS (*The International Network of Cholesterol Skeptics*). Cette remise en cause a donc plusieurs adeptes, qui ne sont pas tous membres de ce réseau et qui sont le plus souvent très actifs, notamment grâce aux outils de communication modernes et à certains journalistes. Ces derniers paraissent déroutés par une complexité qu'ils ne semblent pas comprendre, et semblent raisonner alors au prisme d'un mode de compréhension binaire : les bons d'un côté, les “méchants” de l'autre.

*À noter que l'étude FOURIER dont il est fait état dans ce texte est dénommée ainsi probablement plus en référence à Joseph Fourier (1768-1830), mathématicien et physicien français (qui est le Fourier de la “transformation de Fourier”), qu'en référence à Charles Fourier (1772-1837), philosophe et économiste français, fondateur de l'École sociétaire, considéré par Karl Marx et Friedrich Engels comme une figure du “socialisme” et qui disait aussi: “Ma théorie se borne à utiliser les passions réprouvées sans y rien changer.”

I Billet du mois

Ces divers observateurs ont des divergences, notamment concernant la ou les hypothèses qu'ils mettent en avant pour expliquer les maladies cardiovasculaires, mais ils ont un point commun qui les unit : ils pensent que le cholestérol n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire et donc que les statines sont au mieux des médicaments inutiles, au pire des médicaments dangereux. Leurs contestations peuvent prendre différents aspects dont la majorité n'a pas de support scientifique valide. Elles reposent souvent sur des conjectures et un souci polémique évident qui en dénaturent l'utilité. Pourtant, une controverse est utile, car il est toujours nécessaire, dans une démarche scientifique, d'exprimer un doute critique sur des données présentées comme des faits établis. L'histoire du HDL cholestérol est là pour le démontrer.

Ainsi, par exemple, cette polémique met en avant le fait qu'il n'est pas démontré que la diminution du LDL cholestérol est bénéfique, mais sans utiliser d'arguments pertinents : pour défendre leur théorie, ces observateurs allèguent des défauts dans la méthode des essais thérapeutiques contrôlés de référence mais, plus encore, dans la nature même de ces essais, qui selon eux est viciée par essence, car ils sont financés par l'industrie pharmaceutique. Le paradoxe de cette démarche est de n'offrir aucun recours : quand le résultat d'un essai est négatif, cela était prévisible puisque l'on aurait dû savoir *a priori* que le traitement n'était pas bon, et quand l'essai est positif c'est donc forcément qu'il y a eu triche... En d'autres termes, un essai non biaisé doit forcément être négatif.

En fait, ces observateurs, tout attachés qu'ils sont à démontrer que les statines seraient inutiles, oublient souvent de citer des faits qui sont gênants pour l'hypothèse lipidique : les résultats de deux études conduites avec des inhibiteurs de la CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*). Dans un premier essai, l'étude

ILLUMINATE, si le traitement évalué contre placebo, le torcetrapib, permet de diminuer de 25 % le LDL cholestérol, l'incidence des événements CV majeurs et de la mortalité totale est augmentée. Dans l'étude ACCELERATE, l'évacetrapib permet, par rapport au placebo, de diminuer de 37 % le LDL cholestérol, mais il n'y a aucune différence d'incidence d'événements CV majeurs alors que sont survenus plus de 1 400 événements de ce type dans l'étude.

Ces données sont dérangeantes et soulèvent de nombreuses hypothèses, et nous en exposerons quelques-unes dans les lignes qui suivent. En premier, il reste possible que l'hypothèse lipidique ne soit effectivement pas valide et le doute reste toujours légitime car la démonstration de sa validité est complexe par nature. En deuxième, il est possible que les molécules évaluées dans ces essais aient des effets adverses spécifiques ou un mode d'action qui annule le bénéfice procuré par la baisse du LDL cholestérol. C'est ce qui a été admis pour le torcetrapib, qui semble avoir un effet proche de celui de l'aldostérone et augmente la pression artérielle. En troisième, il est possible que la façon dont ces molécules permettent une diminution du taux plasmatique de LDL cholestérol ne lui permette pas d'interférer avec la physiopathologie du développement de l'athérome et de ses complications.

C'est d'ailleurs ce que suggère une méta-régression parue à l'automne 2016 dans le *JAMA*. Ce travail a repris les résultats de tous les essais ayant évalué des traitements permettant de diminuer le LDL cholestérol. Il montre qu'il y a une diminution des événements cardiovasculaires linéairement corrélée avec la baisse du LDL obtenue pour toutes les classes thérapeutiques évaluées, à l'exception des inhibiteurs de la CETP. Or, toutes les classes thérapeutiques évaluées modifient les taux de LDL en agissant *via* les récepteurs au LDL, sauf les inhibiteurs de la CETP. Ce résultat suggère donc que, si le LDL est un mar-

queur du risque coronaire, la façon qu'il y a de faire varier son taux plasmatique est primordiale. Par extension, la simple diminution du LDL constatée avec une classe thérapeutique quelconque, et notamment une nouvelle classe, ne peut permettre de garantir ce que sera son effet clinique.

Ainsi, même si la plupart des données disponibles indiquent que les anti-PCSK9 doivent avoir un effet bénéfique en permettant de diminuer le risque d'événements coronariens, il est impératif que cet effet soit démontré dans un essai thérapeutique rigoureux et de forte puissance. Si tel était le cas, l'hypothèse cholestérol serait confortée et l'année 2017 serait bien une grande année pour l'hypothèse lipidique.

La place encore unique des statines

Depuis 1994, date de la publication des résultats de l'étude 4S, l'argument principal pour soutenir l'hypothèse lipidique a été le succès rencontré dans les études conduites avec les statines. La principale de ces études est l'étude HPS, publiée en 2002 et qui contient quasiment tous les renseignements et enseignements concernant cette classe thérapeutique.

Des résultats de l'ensemble des études effectuées avec des statines, on a déduit qu'à toute diminution d'une valeur donnée du LDL devait correspondre une diminution d'une valeur donnée du risque coronaire. Mais l'exemple des inhibiteurs de la CETP est venu rappeler les limites de ce raisonnement.

Pour le moment, les statines paraissent encore uniques car elles exercent des effets qui n'étaient pas attendus. Ainsi, alors qu'il n'y a pas de corrélation nette entre le taux de LDL et le risque d'AVC, les essais thérapeutiques contrôlés ont démontré que les statines réduisent le risque d'AVC. De même, dans l'étude HPS,

le résultat bénéfique observé, s'il est indépendant des valeurs de base des paramètres lipidiques, est aussi indépendant de la diminution du LDL obtenue : les patients de l'étude ont été divisés en trois sous-groupes selon l'ampleur de la diminution du LDL obtenue sous statine dans la période de préinclusion dans l'essai, et le bénéfice clinique est identique, que le LDL ait diminué de moins de 38 % ou de plus de 48 %.

Ces éléments ont donc légitimement conduit à envisager que les statines constituent une classe particulière et que leurs effets cliniques pourraient être indépendants de leurs effets lipidiques, ce qui en ferait un traitement du risque cardiovasculaire plus qu'un traitement des lipides. Cela explique pour partie l'esprit des recommandations nord-américaines de 2013 et anglaises de 2014 pour la prise en charge du cholestérol.

Toutefois, sans ôter le caractère assez exceptionnel des résultats obtenus avec les statines, deux éléments ont remis le LDL au centre des réflexions.

>>> Le premier élément est le résultat de l'étude IMPROVE-IT. Dans cette étude ayant évalué l'ézétimibe contre placebo, la diminution du LDL est relativement faible. De ce fait, si l'étude avait manqué de puissance, elle aurait pu conclure que l'ézétimibe n'exerce pas d'effet bénéfique. Mais, devant ce problème, la taille de la population enrôlée dans l'essai a été augmentée, permettant d'obtenir plus de 5 000 événements du critère primaire et ainsi de démontrer qu'il y a une diminution significative de ces événements dans le groupe ayant reçu le traitement. Cette diminution en valeur relative est très faible mais elle est parfaitement corrélée à la diminution du LDL obtenue.

>>> Le second élément est à nouveau la méta-analyse citée plus haut. Ce travail montre que les traitements exerçant un faible effet de diminution du LDL permettent néanmoins de diminuer significativement le risque d'infarctus

du myocarde. Mais, pour le démontrer, il a fallu avoir recours à une méta-analyse car, hors l'étude IMPROVE-IT, les études ayant évalué ces traitements manquaient de puissance. À noter que ce résultat, qui corréle la diminution du risque d'infarctus avec la diminution du LDL et renforce l'hypothèse lipidique, ne prend pas en compte les effets indésirables des molécules, effets qui peuvent contribuer à annuler tout bénéfice clinique net.

Plusieurs éléments seront donc à analyser lorsque seront disponibles les résultats de l'étude FOURIER. En premier, y a-t-il une réduction des événements coronaires et quelle est son ampleur ? En deuxième, y a-t-il une diminution du risque d'AVC ou les statines restent-elles des traitements uniques en termes de diminution du risque d'AVC par une action passant *a priori* par les lipides ? Quels sont les effets indésirables, en d'autres termes, quel est le bénéfice clinique net de l'évolocumab ? À cet égard, l'effet sur la mortalité totale sera important à connaître.

■ Des patients ayant un LDL cholestérol très bas

Dans les arguments avancés par les sceptiques du cholestérol, il en est un qui est souvent résumé d'une façon simple, sinon simpliste : "Le cholestérol, c'est bon pour la santé, c'est nécessaire à la santé, c'est nécessaire à la vie, etc, etc, etc." Cet argument, dont l'objectif est de prétendre qu'il ne faut pas faire varier les taux de cholestérol car "l'organisme en a besoin" (on notera au passage la haute valeur scientifique de telles expressions), a un intérêt particulier, celui de faire douter de l'utilité et/ou de l'absence de risque qu'il pourrait y avoir à obtenir un LDL cholestérol très ou trop bas avec un traitement, et notamment un LDL inférieur à 0,25 voire 0,30 g/L. Atteindre de tels niveaux fait craindre, actuellement, la survenue de troubles cognitifs et/ou d'hémorragies cérébrales notamment.

Aujourd'hui, force est de reconnaître que le rapport bénéfice/risque de l'atteinte de niveaux aussi bas de LDL n'est pas connu. Avec l'atteinte de tels niveaux, si la diminution du risque d'événement CV majeur paraît plausible, comme l'indiquent les analyses en sous-groupes de plusieurs études, l'effet sur les fonctions cérébrales n'est pas connu. Et la question fondamentale est : un effet nocif potentiel, spécifique à l'atteinte de niveaux très bas de LDL, ne viendra-t-il pas annuler un effet cardiovasculaire bénéfique du traitement évalué dans l'étude FOURIER ? En d'autres termes, le traitement évalué dans l'étude FOURIER pourrait être bénéfique en réduisant le risque cardiovasculaire, mais de potentiels effets nocifs associés à l'atteinte de niveaux trop bas de LDL pourraient ne pas permettre de démontrer un bénéfice clinique net, notamment en termes de diminution de mortalité totale, soit dans l'ensemble de l'étude, soit dans les sous-groupes où le LDL a été le plus bas.

Un des intérêts et enjeux importants de l'étude FOURIER est donc aussi d'avoir inclus des patients ayant des niveaux de LDL bas, traités par statines, et d'évaluer en sus un traitement qui diminue le LDL d'au moins 50 %. Il est donc possible qu'un tiers des patients traités dans cet essai atteignent des niveaux de LDL inférieurs à 0,30 g/L permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque associé. Le résultat obtenu dans le sous-groupe ayant atteint les niveaux de LDL les plus bas sera donc particulièrement à analyser. Par ailleurs, autre apport important de cette étude, le lendemain de la présentation de ses résultats principaux à l'ACC, seront aussi présentés les résultats d'une de ses analyses complémentaires, l'étude EBBINGHAUS, dont l'objectif est d'évaluer l'évolution des fonctions cognitives des patients enrôlés dans cet essai.

■ Le prix du traitement

Enfin, le dernier élément rendant l'étude FOURIER importante est que la

I Billet du mois

classe thérapeutique évaluée est issue d'un mode de production que l'on dénomme biotechnologie, dont une particularité est d'avoir un coût de production élevé. Ce coût retentit sur le prix de commercialisation de cette classe thérapeutique qui, en l'état actuel, pour les pays d'Europe, est compris entre 500 et 800 € par mois.

Cela pose le problème de la confrontation de deux mondes complémentaires mais aux intérêts qui ne le sont pas forcément : celui de l'économie de marché et celui du marché régulé. Ainsi, si l'indication d'un tel traitement est restreinte à certains sous-groupes de patients, faibles en nombre mais pour lesquels un gain économique net est démontré (par exemple, en évitant d'avoir recours à des LDL-aphérèses), un système de santé peut être gagnant, mais le développeur du médicament amortira-t-il son coût de développement et sera-t-il incité à poursuivre dans la voie des biotechnologies en l'absence de débouchés rémunérateurs ? Inversement, si l'indication d'un tel traitement est étendue à la prévention secondaire, voire à la prévention primaire dans certains cas (hypercholestérolémie familiale hétérozygote,

intolérance aux statines...), un système de santé peut-il envisager qu'un "traitement de masse" puisse coûter au moins 500 € par mois ?

De ce fait, les résultats de l'étude FOURIER seront particulièrement à analyser et analysés, et plusieurs questions en résulteront parmi lesquelles : quel sera le coût d'un événement évité si événement évité il y a ? Si ce traitement apporte un bénéfice ample et indiscutable, un système de santé pourra-t-il en restreindre l'utilisation sous prétexte de son coût trop élevé ? Quel sera le compromis obtenu en termes de prix et d'accès possible au marché entre le système de santé et le développeur du médicament ? Cette dernière question peut paraître éloignée des préoccupations des médecins mais, de fait, elle conditionne tout à la fois le développement de futurs traitements et celui de la régulation du système de santé.

Alors, attendons maintenant de pouvoir analyser en détail les résultats de l'étude FOURIER. Un communiqué de presse en date du 3 février a annoncé que l'étude était positive sur son critère principal (décès cardiovasculaire, d'infarctus du

myocarde, d'AVC, d'hospitalisation pour angor instable ou de revascularisation coronaire), ce qui a déjà deux implications : la première est que le bénéfice clinique de la molécule est démontré, tout au moins en termes de réduction du risque cardiovasculaire, la seconde est que l'hypothèse lipidique est confortée. Maintenant l'analyse des détails de l'étude permettra d'apporter quelques réponses à quelques-unes des questions abordées dans ce billet : quel est le résultat associé à l'atteinte de niveaux de LDL très bas ? Quel est l'effet obtenu sur les AVC ? Quel est l'effet obtenu sur la mortalité totale ? Quels sont les effets indésirables graves ou sérieux induits par le traitement et/ou associés à l'atteinte de niveaux très bas de LDL ? La qualité du résultat permet-elle d'envisager une utilisation large aux prix actuellement proposés ?

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.