

## Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu...

# Les données des études d'intervention

**RÉSUMÉ:** Pendant au moins trois décennies, certains résultats d'essais thérapeutiques contrôlés ont pu conduire à soutenir l'hypothèse qu'une augmentation pharmacologique du HDL-c permettait de réduire le risque d'événements coronaires. Les études jugées favorables à l'hypothèse ont été plus régulièrement et abondamment mises en avant que d'autres études contemporaines ne soutenant pas cette hypothèse.

Dès 2009, une méta-analyse aboutissait cependant à un résultat clair: il n'y a pas de relation observée entre la variation du HDL-c sous traitement et la variation du risque coronaire.

Il a fallu attendre encore quelques années pour finalement invalider l'hypothèse selon laquelle une augmentation pharmacologique du HDL-c pouvait diminuer le risque coronaire: les données convaincantes sont venues des échecs manifestes de plusieurs essais thérapeutiques de forte puissance dans lesquels des augmentations de HDL-c allant de 15 à 130 % n'étaient associées à aucune modification du risque coronaire.

Pire encore, une augmentation significative du HDL-c par l'observation de règles hygiéno-diététiques adaptées n'a apporté aucune modification du risque coronaire dans une étude contrôlée et de forte puissance.

Dès lors, en 2017, il n'y a aucune preuve que la modification du HDL-c par un moyen pharmacologique et/ou par des règles hygiéno-diététiques modifie le risque coronaire. Le HDL-c n'est plus une cible thérapeutique.

F. DIÉVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

**A** lors que l'épidémiologie et la recherche fondamentale semblaient fournir un support à l'hypothèse HDL, c'est-à-dire au bien-fondé du concept proposant d'augmenter le HDL-c pour réduire le risque coronaire, plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été conduits qui ont initialement semblé renforcer la valeur de ce concept.

Les résultats de ces essais ont été régulièrement mis en avant pour affirmer qu'il était démontré qu'il y a un bénéfice à augmenter le HDL-c avec un traitement pharmacologique. Cependant, l'ensemble des données aujourd'hui disponibles démontre qu'il n'y a pas de bénéfice à augmenter pharmacologiquement la valeur du HDL-c.

### Les données issues des interventions thérapeutiques

De quelles données thérapeutiques disposons-nous pour juger du bien-fondé de l'augmentation pharmacologique du HDL-c?

#### 1. Données anciennes favorables

##### ● L'étude *Coronary Drug Project*

Parmi les données anciennes, il en est une qui repose sur des conjonctions, des associations de raisonnement sans preuve aucune de leur validité. Il s'agit de celle qui, d'un côté, indique que l'acide nicotinique augmente le HDL-c et, de l'autre, signale que, dans l'étude *Coronary Drug Project* (CDP),

l'acide nicotinique a un effet clinique bénéfique, traduit notamment par une réduction des infarctus du myocarde (IDM) non fatals et par une réduction de la mortalité totale. Conclusion logique : l'augmentation du HDL-c apporte un bénéfice clinique traduit par une réduction de la mortalité totale. Pour rappel, l'étude CDP évaluait l'effet de cinq traitements différents agissant sur les lipides (dont l'acide nicotinique) par rapport au placebo chez 8 341 hommes ayant un antécédent d'IDM, le groupe placebo comportant 2 789 patients et le groupe recevant l'acide nicotinique 1 119 patients.

Mais, la plupart des éléments du raisonnement construit à partir de l'étude CDP, attribuant une réduction de mortalité à l'augmentation du HDL, reposent sur des bases fausses pour plusieurs raisons dont deux paraissent importantes :

>>> En premier lieu, dans l'étude CDP, on ne connaît pas la variation du HDL-c qui a été induite par l'acide nicotinique, et ce pour une bonne et simple raison : à l'époque où cette étude a été réalisée, le HDL-c n'avait pas été dosé chez les patients inclus.

>>> En second lieu, le critère primaire évalué dans l'étude CDP était la mortalité totale à 5 ans et elle n'a pas été significativement différente entre le groupe sous placebo et le groupe sous acide nicotinique à l'issue des 5 ans de suivi prévus. L'étude a donc été "négative" sur son critère primaire et ne démontre aucun bénéfice clinique du traitement évalué (fig. 1). Les infarctus du myocarde non fatals constituant un critère secondaire, le fait qu'il ait été constaté qu'ils ont été réduits dans cette étude a une probabilité élevée de relever d'un effet hasard. Pourquoi alors a-t-on indiqué que la niacine réduit la mortalité totale ? Parce qu'au terme du suivi programmé de 5 ans, les patients inclus dans l'étude ont été suivis 9 ans de plus et qu'un "bénéfice" a été observé. Mais, lors de ce suivi, les patients n'étaient plus dans le cadre des procédures thérapeutiques évaluées, leurs traitements et modalités de suivi avaient repris un cours normal. Et si, au terme de ce suivi complémentaire, il a été constaté une mortalité totale moindre chez les patients initialement assignés au groupe recevant l'acide nicotinique que chez les patients initialement assignés au groupe ayant reçu le placebo, que peut-on en conclure ? Rien de fiable, rien de probant.

## ● Les études avec le gemfibrozil

La deuxième donnée en faveur d'un bénéfice clinique lors de l'augmentation pharmacologique du HDL-c est issue des deux études ayant évalué le gemfibrozil : l'étude *Helsinki Heart Study* (HHS, parue en 1987) conduite en prévention primaire et l'étude VA-HIT (parue en 1999) conduite en prévention secondaire.

Dans l'étude HHS (4 081 patients, suivi 5 ans), sous traitement, par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté de 14 % et le LDL-c a diminué de 10 %. Au terme du suivi moyen, l'incidence des événements du critère primaire (IDM fatal ou non et décès CV) a été significativement moindre de 34 % chez les patients ayant reçu le gemfibrozil (56 vs 84 événements ; IC 95 % : 8,2-52,6 % ; p = 0,02).

Dans l'étude VA-HIT (2 531 hommes, suivi 5,1 ans), sous traitement, par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté de 6 % et le LDL-c n'a pas été différent. Au terme du suivi moyen, l'incidence des événements du critère primaire (IDM non fatal et décès coronaire) a été significativement moindre de 22 % chez les patients ayant reçu le gemfibrozil (275 vs 219 événements ; IC 95 % : 7-35 % ; p = 0,006). L'avantage de l'étude VA-HIT est d'avoir obtenu une augmentation du HDL-c sans diminution du LDL-c, pouvant donc faire envisager qu'il y a un bénéfice clinique à augmenter le HDL-c. Et ainsi, une analyse complémentaire parue en 2 000 a montré, à partir des données de cette étude, qu'il y a une réduction de 11 % du risque d'événements coronaires pour toute élévation de 0,05 g/L (0,13 mmol/L) du HDL-c (p = 0,02).

## 2. Données anciennes défavorables

Les résultats de l'étude VA-HIT ont été largement et régulièrement rapportés dans les années qui ont suivi les publications de 1999 et 2000. Cependant, antérieurement à l'étude VA-HIT puis concomitamment, plusieurs études

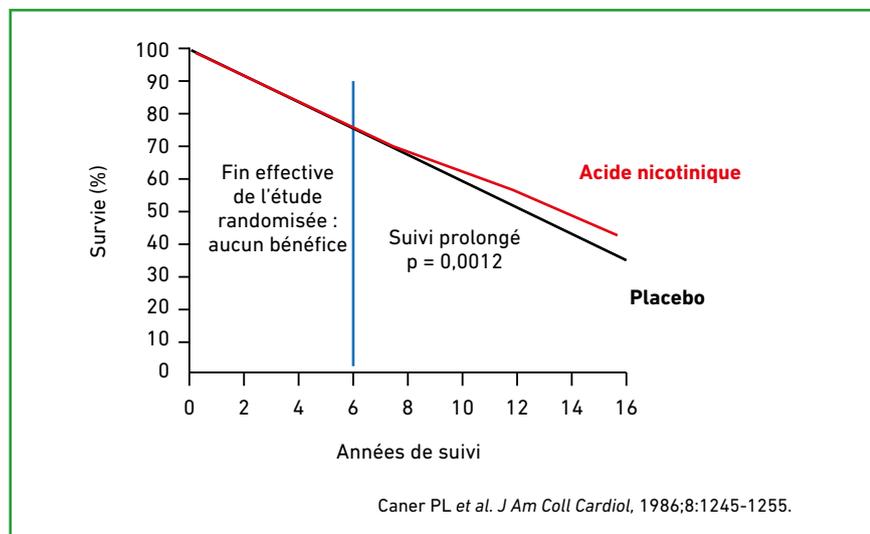


Fig. 1 : Résultat de l'étude *Coronary Drug Project* concernant l'évaluation de l'acide nicotinique contre placebo, à son terme réel (à gauche de la barre bleue) et lors du suivi prolongé des patients.

## Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu...

n'ont pas montré que des traitements susceptibles d'augmenter le HDL-c pouvaient réduire le risque coronaire.

La plus importante de ces études a été l'étude WHO (publiée en 1978) ayant évalué le clofibrate contre placebo chez 10 000 patients suivis pendant 5,3 ans : cette étude a montré une diminution significative des IDM non fatals mais avec, en parallèle, une augmentation significative de la mortalité totale de 47 %.

En 2000, paraissait l'étude BIP, contemporaine de l'étude VA-HIT. Elle évaluait aussi un fibrate, le bézafibrate, en double aveugle contre placebo et chez 3 090 patients en prévention coronaire secondaire. Les patients inclus devaient avoir un HDL-c inférieur ou égal à 0,45 g/L à l'inclusion, donc un HDL-c bas. Ils ont été suivis en moyenne 6,2 ans. Pendant l'étude, sous bézafibrate par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté de 18 %, les triglycérides ont diminué de 21 % et le LDL-c de 6,5 %. Au terme du suivi, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire, soit les IDM fatals ou non et les morts subites (444 événements au total dans l'étude).

Ainsi donc, à 1 an d'intervalle, les résultats de deux études paraissent et sont contradictoires. En 1999, dans VA-HIT, une augmentation relative de 6 % seulement du HDL-c est associée à une amélioration du pronostic coronaire au point de conclure qu'il y a un bénéfice proportionnel entre l'augmentation du HDL-c et l'amélioration du pronostic coronaire. Mais, en 2000, dans l'étude BIP, à une augmentation relative de 18 % du HDL-c (soit 3 fois plus que dans VA-HIT) n'est pas associée une amélioration significative du pronostic coronaire. De ce fait, soit l'hypothèse HDL est fautive, soit une des deux études est biaisée, soit le gemfibrozil possède des spécificités lui conférant un bénéfice clinique unique, soit les résultats de ces deux études ne sont pas incompatibles (l'un des deux

étant faux) mais les études manquent chacune de la puissance nécessaire pour que l'on en soit certain.

### La méta-analyse de 2009

Devant les divergences rapportées aux paragraphes précédents, Briel (Ontario, Canada) *et al.* ont effectué une méta-analyse des études disponibles, publiée en 2009 dans le *British Medical Journal*. Ce travail a porté sur les données de 108 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 299 310 patients.

À partir de ces études, les auteurs ont cherché à établir une corrélation entre l'augmentation du HDL-c obtenue sous traitement (*versus* la valeur observée dans les groupes contrôles) et le pronostic CV. Et, contrairement à ce qui a pu être fait avec les statines, aucune corrélation – donc aucune donnée chiffrée – n'a pu être fournie à partir de ce travail qui permette de relier l'augmentation du HDL-c sous traitement et une modification du pronostic coronaire. Les auteurs ont ainsi conclu que l'augmentation pharmacologique des taux de HDL-c ne réduit ni le risque d'événements coronaires, ni le risque de décès coronaires ni la mortalité totale.

La conclusion était alors simple et claire. Nonobstant, encore après 2009, des recommandations thérapeutiques issues de sociétés savantes et/ou d'administrations ont continué à recommander l'utilisation de traitements augmentant le HDL-c afin d'améliorer le pronostic CV.

### Les études de la décennie 2010

#### 1. Les inhibiteurs de la CETP

Les inhibiteurs de la CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*) constituent une classe thérapeutique spécifiquement développée dans l'objectif d'augmenter le HDL-c afin de diminuer le risque d'infarctus du myocarde.

Trois molécules de ce groupe ont été évaluées à grande échelle dans des essais thérapeutiques contrôlés contre placebo et une quatrième molécule, l'anacetrapib, est encore en phase d'évaluation dans un essai thérapeutique contrôlé ayant inclus 30 624 patients. Les résultats de cet essai, l'étude HPS3-REVEAL, pourraient être disponibles en fin d'année 2017.

La première molécule évaluée a été le torcetrapib dans l'étude ILLUMINATE dont le résultat a été publié en 2007. Cette étude avait inclus 15 067 patients et a dû être arrêtée prématurément. Dans cet essai, sous torcetrapib par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté de 72 % et le LDL-c a diminué de 25 %, mais il a rapidement été constaté une augmentation significative des événements CV de 25 % (HR : 1,25 ; IC 95 % : 1,09-1,44 ; p = 0,001) et de la mortalité totale de 58 % (HR : 1,58 ; IC 95 % : 1,14-2,19 ; p = 0,006). Ces effets néfastes ont été attribués à des propriétés spécifiques de la molécule se traduisant par une augmentation de la pression artérielle systolique (de 5,4 mmHg en moyenne), une diminution de la kaliémie, et une augmentation de la natrémie et de l'aldostéronémie.

La deuxième molécule évaluée a été le dalcetrapib dans l'étude dal-OUTCOMES dont le résultat a été publié en 2012. Cette étude a inclus 15 871 patients avec un suivi médian de 31 mois. Sous dalcetrapib, par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté en moyenne de 30 % et le LDL-c n'a pas varié significativement. Au terme de l'essai, alors qu'étaient survenus 1 135 événements du critère primaire (décès coronarien, IDM non fatal, AVC ischémique, angor instable et arrêt cardiaque), l'étude a été arrêtée pour futilité, aucune différence n'apparaissant entre les groupes (HR : 1,04 ; IC 95 % : 0,93-1,16 ; p = 0,52).

Enfin, la troisième molécule évaluée a été l'évacetrapib, dans l'étude ACCELERATE dont le résultat a été présenté en mars 2016 mais n'est pas encore publié. Dans cette étude conduite

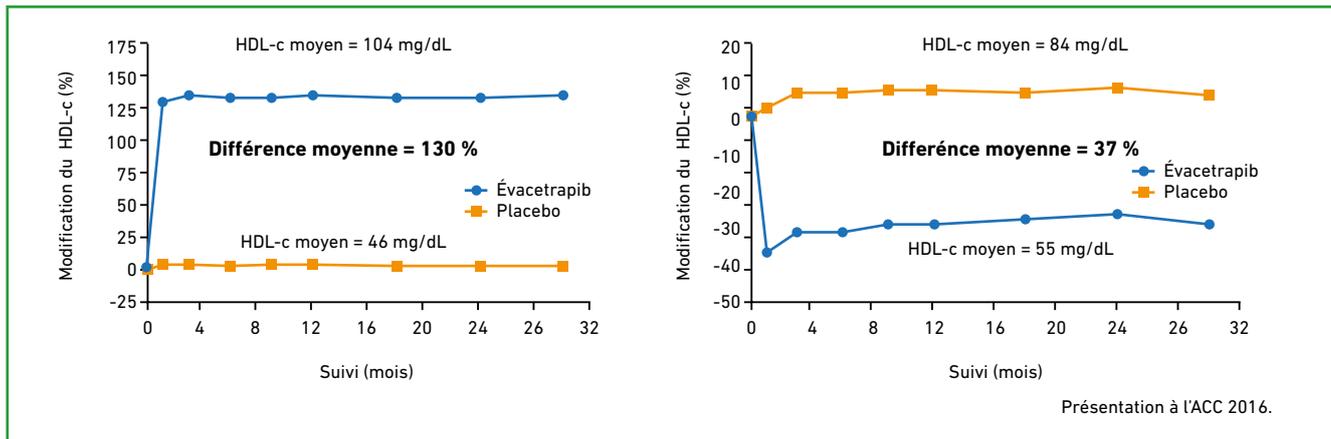


Fig. 2 : Étude ACCELERATE : effets de l'évacetrapib sur le HDL (augmentation moyenne de 130 %) à gauche et sur le LDL (diminution moyenne de 37 %) à droite.

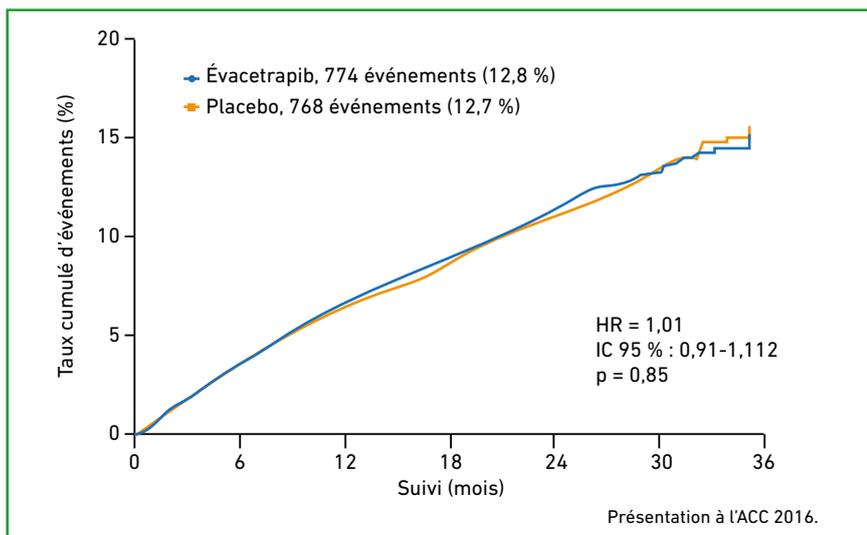


Fig. 3 : Étude ACCELERATE : résultat sur le critère primaire (décès cardiovasculaire, IDM, AVC, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable).

en double aveugle contre placebo, 12 092 patients ont été inclus et, à l'arrêt de l'étude, sont survenus 1 542 événements du critère primaire (décès coronaire, IDM, AVC, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable). Sous évacetrapib, par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté en moyenne de 130 % et le LDL-c a diminué significativement de 37 % (fig. 2). Au terme de l'essai (fig. 3), il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,91-1,12 ;  $p = 0,85$ ).

Ainsi, les résultats de ces études apportent un message concordant : une augmentation du HDL-c allant de 30 à 130 % avec un inhibiteur de la CETP n'apporte aucun bénéfice clinique.

## 2. L'étude HPS2

L'étude HPS2 a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer l'effet de l'acide nicotinique sur le pronostic CV. Les résultats de l'étude ont été publiés en 2014 dans le *New England Journal of Medicine*.

L'acide nicotinique est une molécule utilisée depuis 1955 aux États-Unis car elle permet tout à la fois d'augmenter le HDL et de diminuer le LDL et les triglycérides. Cependant, elle provoque des effets indésirables à type de bouffées de chaleur du visage notamment, faisant qu'elle est arrêtée chez 30 % des patients auxquels elle est prescrite. Pour limiter ces effets indésirables, elle a été associée à une molécule originale, le laropirant, afin d'être évaluée dans l'étude HPS2.

Les principales caractéristiques de cet essai sont : l'enrôlement de 25 673 patients en prévention CV secondaire, un critère primaire composite associant les IDM, les AVC et les revascularisations, un traitement par statine chez tous les patients inclus, éventuellement associé à de l'ézétimibe.

À l'inclusion, le LDL-c était en moyenne à 0,63 g/L, le HDL-c à 0,44 g/L et les triglycérides à 1,25 g/L. Le traitement évalué a permis des modifications significatives des paramètres lipidiques : diminution moyenne sur 4 ans de 16 % du LDL-c et de 26 % des triglycérides et augmentation moyenne de 14 % du HDL-c.

L'étude a été arrêtée au terme d'un suivi médian de 3,9 ans, alors que 3 454 événements du critère primaire avaient été enregistrés. Il n'y a pas eu de bénéfice

## Le dossier – Comment le HDL n’est plus devenu...

significatif du traitement sur le critère primaire (risque relatif [RR] : 0,96 ; IC 95 % : 0,90-1,03 ; p = 0,29).

S’il a été observé une diminution des revascularisations, jugée “significative” (RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,82-0,99 ; p = 0,03) dans un essai qui n’a pas enregistré d’effet significatif sur le critère primaire, il a aussi été observé une tendance à l’augmentation de la mortalité totale (RR : 1,09 ; IC 95 % : 0,99-1,21 ; p = 0,08).

L’effet observé sur le critère primaire a été homogène, que le HDL-c à l’inclusion ait été inférieur à 0,35 g/L ou supérieur à 0,43 g/L, que les triglycérides à l’inclusion aient été supérieurs à 1,50 g/L ou inférieurs à 0,90 g/L, que les patients aient été diabétiques ou non.

Dans le groupe traité, il y a eu significativement plus d’effets indésirables sérieux, et notamment significativement plus de complications du diabète chez les diabétiques, plus d’apparitions de diabète, plus d’infections, plus d’hémorragies (surtout intracrâniennes). Il y a eu aussi significativement plus de myopathies. Ces effets ont conduit à un arrêt du traitement plus fréquent sous acide nicotinique (25 % des patients) que sous placebo (17 % des patients).

Ainsi donc, un traitement qui exerce un effet lipidique que l’on peut juger idéal – et en accord avec ce que souhaitent des recommandations comme le NCEP ATP III nord-américain – ne procure aucun bénéfice clinique et peut être cause d’effets indésirables sérieux.

Certains observateurs ont alors suggéré que ce qui a été observé dans cette étude pouvait être pour partie dû au laropirant alors que l’acide nicotinique pourrait apporter un bénéfice clinique. Mais, en 2011, l’acide nicotinique avait été évalué dans une forme sans association au laropirant, dans l’étude AIM-HIGH et aucun bénéfice clinique n’avait été observé.

### 3. L’étude AIM-HIGH

Les 3 414 patients inclus dans l’étude AIM-HIGH avaient une maladie CV et ont reçu soit l’acide nicotinique, soit un placebo, en sus d’un traitement par statine éventuellement associé à de l’ézétimibe. Sous traitement, par rapport au placebo, le HDL-c a augmenté significativement (passant en moyenne de 0,33 g/L à 0,42 g/L), le LDL-c et les triglycérides ont significativement diminué.

L’étude a été arrêtée après un suivi moyen de 3 ans pour futilité, aucun bénéfice clinique n’apparaissant (556 événements ; HR : 1,02 IC 95 % : 0,87-1,21 ; p = 0,79) concernant les événements du critère primaire (décès coronarien, IDM non fatal, AVC ischémique, hospitalisation pour syndrome coronaire aigu ou pour une revascularisation coronaire ou cérébrale induite par des symptômes).

### 4. Les études avec le fénofibrate

À ces études, il faudrait ajouter celles faites avec le fénofibrate qui n’ont montré aucun bénéfice clinique net en

matière de prévention cardiovasculaire alors que, dans ces études (FIELD parue en 2005 et ACCORD-Lipid parue en 2010), le HDL-c a été significativement augmenté sous le traitement évalué.

### L’évaluation des modifications du mode de vie

Toutes les recommandations s’accordent pour proposer de modifier l’hygiène de vie par une alimentation adaptée et la pratique régulière d’une activité physique. Il a en effet été montré dans des essais que cela peut à la fois augmenter le HDL-c et améliorer sa fonction.

À notre connaissance, un seul essai a évalué l’effet des modifications du mode de vie sur le pronostic cardiovasculaire : il s’agit de l’étude Look AHEAD dont les résultats ont été publiés en 2013 dans le *New England Journal of Medicine*.

Cet essai a inclus 5 145 patients ayant un diabète de type 2 et une obésité qui ont été randomisés pour avoir des conseils concernant des modifications du mode

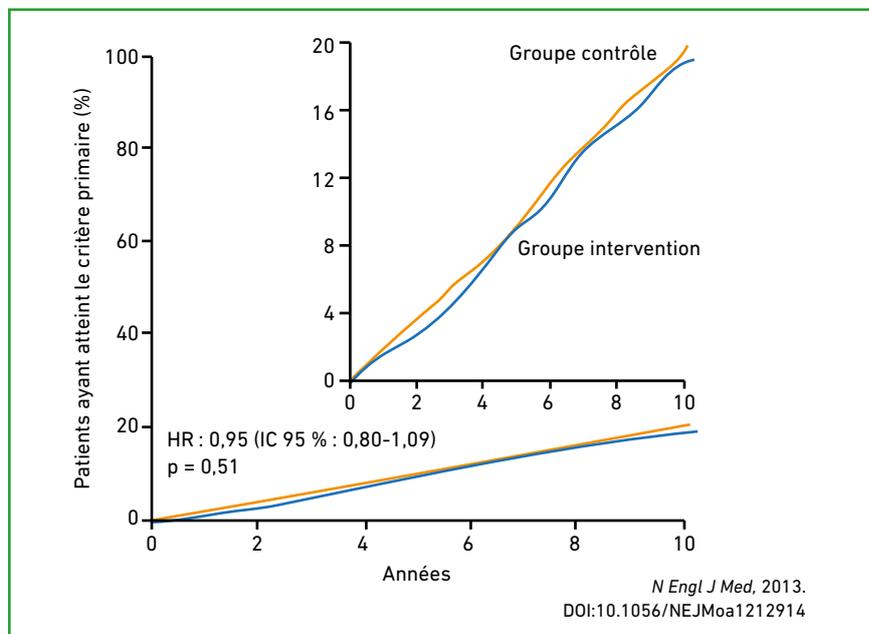


Fig. 4 : Résultats à 10 ans de l’étude Look AHEAD (821 événements du critère primaire : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor).

de vie (augmentation de l'activité physique, modifications de l'alimentation) ou être suivis de façon usuelle. Le critère évalué était la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour angor) à 13,5 ans. Cette durée avait été choisie pour que le résultat ait une puissance acceptable.

Dans cette étude, dans le groupe sous intervention, le poids a diminué significativement ainsi que le tour de taille, les triglycérides et l'HbA1c. De même, le HDL a été significativement augmenté lors des 6 premières années mais il n'y a pas eu de différence entre les groupes concernant la valeur du LDL-c. L'étude a pourtant été interrompue au terme de 10 ans de suivi moyen pour futilité : alors que 821 événements du critère primaire étaient survenus (*fig. 4*), il n'y a eu aucune différence entre les groupes concernant l'incidence du critère primaire (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,83-1,09 ; p = 0,51).

Ainsi, même une augmentation du HDL-c par une modification des habitudes hygiéno-diététiques n'est pas associée à une diminution des événements cardiovasculaires, et ce dans un essai d'intervention prolongé et de forte puissance.

### ■ En conclusion

Depuis l'étude WHO, dont les résultats sont parus en 1978, il a été possible de disposer de nombreux essais thérapeutiques ayant évalué des molécules appartenant à des classes thérapeutiques diverses et permettant d'augmenter le HDL-c de 10 à 130 %. À l'exception des études effectuées avec le gemfibrozil (molécule augmentant le HDL de 10 à 20 %) et de celles effectuées avec les statines (qui augmentent le HDL de 6 à 12 % suivant les essais et les molécules), un bénéfice clinique, notamment cardiovasculaire, n'a été constaté dans aucun essai thérapeutique contrôlé. Dans les études effectuées avec le gemfibrozil, le bénéfice observé a été de faible ampleur et dans les études effectuées avec les statines, le bénéfice a été attribué à la forte baisse de LDL obtenue.

De ce fait, il n'y a pas de corrélation obtenue entre l'augmentation du HDL-c sous traitement pharmacologique et le pronostic cardiovasculaire. En 2017, il est donc tout à fait logique de ne pas envisager que le HDL-c puisse être une cible thérapeutique, en d'autres termes qu'il n'y a pas de bénéfice clinique à proposer un traitement augmentant les taux plasmatiques de HDL-c.

### ■ Perspectives

Ainsi, en l'état actuel des données disponibles, il n'y a aucune preuve qu'une intervention pharmacologique dirigée sur le HDL-c apporte un bénéfice clinique.

Il reste toutefois deux possibilités d'envisager un effet bénéfique d'une telle intervention :

- la première envisage que certaines molécules puissent agir sur certaines sous-fractions du HDL et donc sur la fonction du HDL plus que sur son taux plasmatique absolu ;
- la seconde envisage qu'un tel traitement pourrait être efficace uniquement chez les patients associant à la fois un HDL-c bas et des triglycérides élevés. Cela est suggéré par des analyses en sous-groupes des patients ayant ces caractéristiques dans certains essais cliniques, mais cette donnée a un très faible niveau de preuve et ne constitue qu'une hypothèse non démontrée, peu plausible au regard de l'ensemble des données disponibles. Elle ne peut constituer une incitation à un traitement pharmacologique augmentant le HDL-c et/ou diminuant les triglycérides chez ce type de patient.