

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

Synthèse et prospective

Au terme de 50 ans de recherche expérimentale et clinique sur la voie du HDL, il n'y a, en 2017, aucun élément fiable qui permette de garantir qu'un traitement et/ou une modification des habitudes hygiéno-diététiques augmentant le HDL-c diminue le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Le HDL-c ne peut et ne doit pas être considéré comme une cible thérapeutique. Pour autant, la voie d'une modulation pharmacologique du HDL n'est pas complètement fermée.

F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

■ L'hypothèse HDL

L'hypothèse HDL propose que l'augmentation du HDL-c – qu'elle soit obtenue pharmacologiquement ou par une modification des habitudes hygiéno-diététiques – 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 vasculoprotecteur du HDL-c.

Ces deux types de données se sont progressivement renforcés l'un l'autre depuis les années 1960 jusqu'aux années 2000-2010 et 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 apparus entre le milieu des années 1960 et celui des années 1970. La théorie du transport inverse du cholestérol par le HDL est attribuée à JA Glomset dans des articles de référence parus entre 1964 et 1968, et les premières données épidémiologiques sur le sujet proviennent de l'étude de Framingham quelques années plus tard. Par ailleurs, il est possible que le poids des données d'observation ait influencé l'analyse faite des données de la recherche fondamentale et réci-

proquement. En d'autres termes, il est possible que les données complexes de la recherche fondamentale aient été interprétées, ou exploitées, dans un sens favorable à l'hypothèse HDL, alors que le métabolisme des HDL est complexe et que cette complexité peut rendre compte des difficultés à prévoir le résultat d'une action sur ce métabolisme. Et ainsi, depuis que l'hypothèse HDL est remise en cause, de nombreux articles soulignent la complexité de la physiologie du HDL et la grande difficulté à élaborer des conclusions fiables concernant son rôle dans la physiopathologie de l'athérome et de ses complications.

■ Les nouvelles données

Les données marquantes remettant en cause l'hypothèse HDL sont surtout apparues lors des 10 dernières années. Elles ont modifié la façon de comprendre la relation entre le HDL et les maladies cardiovasculaires.

1. L'épidémiologie

En matière d'épidémiologie, il reste démontré qu'un HDL-c bas (inférieur à 0,50 g/L) est associé à un risque cardiovasculaire élevé, mais les données nouvelles sont les suivantes :

– un HDL-c bas est aussi associé à un risque plus élevé de décès par cancer et

de décès par un autre événement qu'un cancer ou une maladie cardiovasculaire ; – au-delà d'une valeur de 0,50 g/L de HDL-c, la relation entre mortalité cardiaque et HDL-c ne décroît plus : soit elle est en plateau, soit elle pourrait s'accroître de nouveau ;

– surtout, pour des valeurs très élevées de HDL, le risque de décès (notamment par un autre événement qu'un cancer ou une maladie cardiovasculaire) augmente de nouveau, conférant à la relation entre HDL-c et pronostic une forme de courbe en J.

Ces données concernent la valeur dosée du HDL plasmatique, ici dénommée le HDL-c, celle sur laquelle ont jusqu'ici reposé nos concepts relatifs au HDL, les recommandations thérapeutiques antérieures à 2016 et notre pratique, notamment en termes d'évaluation du risque cardiovasculaire au moyen de grilles de risque dédiées et de seuils et cibles d'intervention pharmacologique. Les données épidémiologiques récentes remettent complètement en cause tous ces éléments.

À l'heure actuelle, il n'est donc plus possible de savoir si le HDL-c est vrai-

ment un facteur causal des maladies cardiovasculaires (voire des cancers) et est donc un objectif thérapeutique, s'il est le reflet d'une causalité inverse (les taux de HDL-c sont induits par une maladie associée/préexistante) ou un éventuel témoin innocent (un même mécanisme physiopathologique induit les maladies cardiovasculaires et des variations du HDL-c, sans que les variations du HDL-c n'aient d'effet sur la maladie cardiovasculaire). Dans ces deux dernières hypothèses, le HDL-c ne doit donc pas être une cible thérapeutique ; il est un marqueur et non un facteur (**fig. 1**). C'est ainsi tout le problème classique posé lorsqu'est observée une relation entre un paramètre et une maladie, lorsqu'il y a corrélation : celle-ci rend-t-elle compte ou non d'une causalité, d'un lien de cause à effet ?

On peut comprendre, à travers l'exemple du HDL-c, que les observations accumulées serviront à étayer une hypothèse probablement plus en fonction d'une vision préconçue de la causalité ou non qu'en fonction d'un niveau de preuve. On peut comprendre aussi que ce n'est qu'au terme de l'apparition de

discordances nettes et répétées avec cette vision préconçue qu'une remise en cause est possible.

2. Les données issues des essais thérapeutiques d'intervention

Comme il est signalé dans d'autres articles de ce dossier, en 2017, il n'est pas possible de conclure qu'une élévation pharmacologique du HDL-c est associée à une amélioration du pronostic cardiovasculaire. Il est donc logique de ne pas proposer de traitement ayant pour objectif d'augmenter le HDL-c chez un patient, même si son risque cardiovasculaire est très élevé, même si son HDL-c est très bas. En cela, la notion de risque résiduel devant conduire à une intervention thérapeutique ciblée sur le HDL-c n'a aucune valeur pour la pratique.

Plus encore, l'effet qu'exerce un traitement sur le HDL-c cholestérol n'est pas prédictif de son effet sur le pronostic clinique. Le HDL-c ne peut et ne doit pas être considéré comme un marqueur du type critère intermédiaire et/ou de substitution de l'effet clinique des traitements.

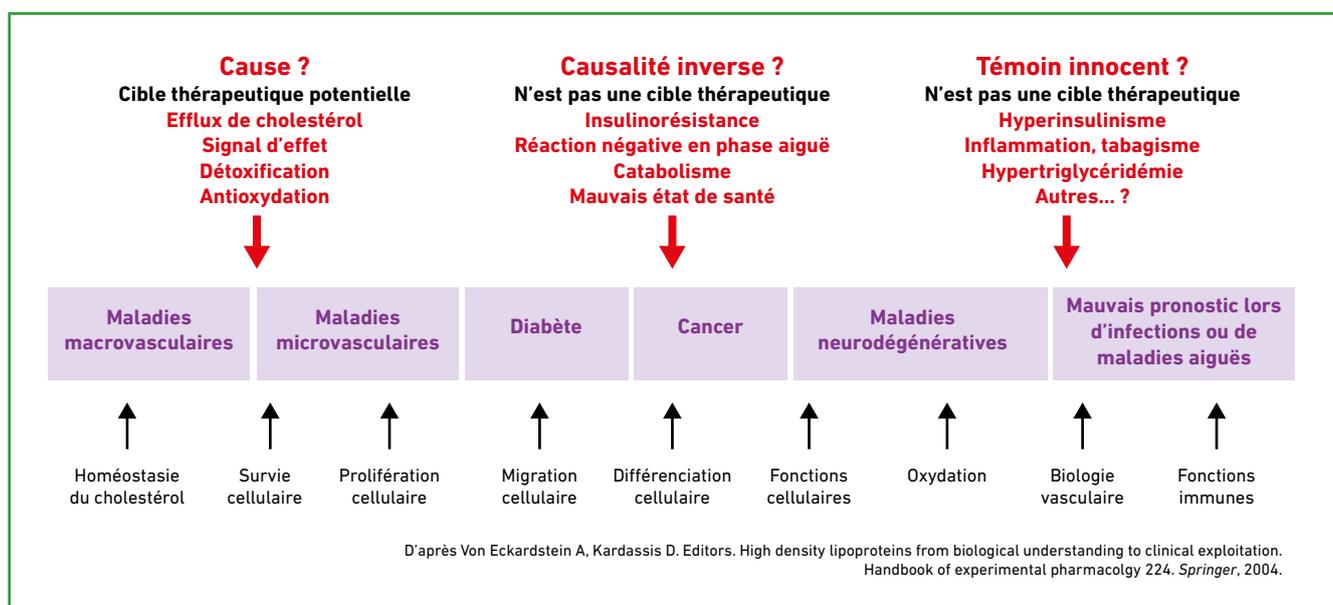


Fig. 1 : Relations pathophysiologiques possibles entre le HDL et les maladies qui lui sont associées.

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

■ Prospective

Dès lors, n’y a-t-il plus aucun espoir qu’une action dirigée sur le HDL-c soit bénéfique? Les espoirs paraissent aujourd’hui réduits bien que quelques pistes se dessinent. Elles tournent principalement autour du type de patient auquel proposer un tel traitement et autour d’une modulation de la fonction des HDL.

1. HDL-c bas et triglycérides élevés : une grande inconnue et peu d’espoirs

La première piste est ancienne et régulièrement mise en avant : celle des patients ayant à la fois un HDL-c bas et des triglycérides élevés. Elle est suggérée par les analyses complémentaires de plusieurs essais thérapeutiques, voire de leurs méta-analyses. Cette piste est fragile car issue d’analyses en sous-groupes d’essais thérapeutiques le plus souvent négatifs. De plus, dans ces analyses, les critères définissant un HDL-c bas et/ou des triglycérides élevés ne sont pas les mêmes suivant les études et ont parfois été définis *a posteriori*. En l’état actuel des connaissances, il est donc raisonnable d’admettre qu’il n’y a aucune preuve valide qu’un traitement augmentant le HDL-c apporte un bénéfice clinique chez des patients ayant un HDL-c bas et des triglycérides élevés.

La prise en charge d’un tel type de patient, dont le risque cardiovasculaire est élevé, repose sur une statine dont le bénéfice clinique est indépendant des valeurs de base du HDL-c et de celles des triglycérides. Ce bénéfice a été affirmé par l’étude **AFCAPS/TextCaps** parue en 1998.

Cependant, partant de l’hypothèse que, sur ce terrain, il est possible que le HDL-c soit le marqueur et les triglycérides élevés le facteur causal des maladies cardiovasculaires, un essai thérapeutique contrôlé dénommé **STRENGTH** est en cours. Il doit enrôler 13 000 patients à risque cardiovasculaire élevé et ayant un

HDL-c bas et une triglycémie élevée, recevant tous une statine, afin d’évaluer une huile de poisson contre placebo. Pour être inclus, les patients doivent avoir un LDL-c inférieur à 1,0 g/L, des triglycérides plasmatiques compris entre 1,80 g/L et 5,0 g/L et un HDL-c inférieur à 0,42 g/L pour les hommes et inférieur à 0,47 g/L pour les femmes.

Cette piste paraît à faible espoir de bénéfice. Ainsi, dans l’étude **ORIGIN** conduite en double aveugle contre placebo, afin d’évaluer des oméga 3 chez 12 536 diabétiques ou prédiabétiques suivis en moyenne 6,2 ans, le seul effet lipidique significatif des oméga 3 a été une diminution des triglycérides et il n’y a eu aucun bénéfice cardiovasculaire dans un essai ayant totalisé 1 155 événements CV du critère primaire (HR: 0,98; IC 95 % : 0,87-1,10; p = 0,72). Il n’y a pas eu de différence d’effets selon la valeur initiale des triglycérides dans une analyse par tertile de triglycérides à l’inclusion.

2. La génétique en recours

Si de plus en plus de travaux indiquent que la fonctionnalité du HDL pourrait être génétiquement déterminée, faisant que pour une même valeur plasmatique de HDL-c le risque cardiovasculaire pourrait être différent, un des éléments les plus marquants en termes de piste génétique pour comprendre ce que pourrait être le futur du traitement du HDL-c est une analyse complémentaire de l’étude **dal-OUTCOMES** parue début 2015 dans *Circulation Cardiovascular Genetics*. L’étude **dal-OUTCOMES** avait évalué, comparativement au placebo, les effets du dalcetrapib – qui permet d’augmenter de 30 % en moyenne les valeurs de HDL-c – et n’avait montré aucun bénéfice clinique de ce traitement.

Une équipe de chercheurs de l’Institut de Cardiologie de Montréal a pu faire une analyse génétique d’un échantillon de 5 749 patients inclus dans cet essai et ayant reçu ou le dalcetrapib ou le placebo.

Ils ont mis en évidence une forte association entre les effets du dalcetrapib et un gène spécifique appelé **ADCY9** (adenylate cyclase 9) sur le chromosome 16, particulièrement pour un variant génétique spécifique (rs1967309). En prenant en compte la totalité de ce groupe de patients ayant ce terrain génétique et en comparant le pronostic de ceux ayant reçu le dalcetrapib et de ceux ayant reçu le placebo, une diminution significative – de 39 % en valeur relative – des événements cardiovasculaires majeurs est alors observée. Le dalcetrapib pourrait donc être cliniquement bénéfique, mais uniquement sur un terrain génétique donné.

Plus encore, la même analyse a été conduite dans un autre essai évaluant le dalcetrapib contre placebo sur la quantité d’athérome (**l’étude dal-PLAQUE**) et le même résultat est constaté : chez les patients ayant ce terrain génétique particulier, le dalcetrapib permet une diminution de la quantité de plaque d’athérome.

On comprend que ce travail a de nombreuses implications. La principale est qu’une analyse génétique pourrait fournir des données indiquant qu’un traitement – en l’occurrence un inhibiteur de la CETP – est cliniquement bénéfique. Il reste maintenant à démontrer cette hypothèse de façon prospective, mais on entrevoit à travers ce type de données que l’utilisation de traitements agissant sur les lipides pourrait devenir génétiquement guidée, ouvrant à ce que certains appellent – par des termes reflétant plus une utopie voire du “marketing” qu’une réalité – la “médecine personnalisée”, voire la “médecine de précision”...

3. La fonctionnalité du HDL en recours

L’ensemble des données issues de la recherche fondamentale indique que le HDL doit protéger contre l’athérosclérose et ses complications en permettant d’extraire l’excès de cholestérol des

macrophages conférant au HDL un effet “épurateur”. Cet effet est médié par la voie de l’ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*) et celle de l’ABCG1 (*ATP-binding cassette transporter G1*), voies impliquées dans le transport inverse du cholestérol. À noter qu’il a aussi été démontré chez l’animal que le HDL pouvait inhiber l’oxydation lipidique, restaurer la fonction endothéliale, et avoir des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques.

Mais plusieurs facteurs peuvent altérer la fonction de ces diverses voies métaboliques jugées favorables, les rendant peu ou non fonctionnelles. Par exemple, une inflammation systémique ou vasculaire semble rendre le HDL non fonctionnel alors que son taux sanguin ne varie pas. Ainsi, la myéloperoxydase, enzyme activée en cas d’inflammation, semble induire à la fois une modification oxydative et une nitrosylation de l’ApoA1 (apolipoprotéine A1) rendant le HDL dysfonctionnel, ce qui altère le transport du cholestérol par la voie des ABCA1 et pourrait même augmenter le développement de l’athérome ou de ses conséquences. Toute modification de la fonction de cette enzyme pourrait donc modifier la fonction du HDL et, alors que le HDL pourrait être particulièrement bénéfique en situation de stress et/ou d’inflammation, dans de telles situations, son homéostasie pourrait être modifiée pour le rendre non fonctionnel.

Plusieurs études ont montré qu’il existe une corrélation entre diverses mesures de l’efflux de cholestérol provenant des macrophages et des marqueurs d’athérome (épaisseur intima-média carotide, présence d’une maladie coronaire), voire avec les événements coronariens (*Dallas Heart Study et European Prospective Investigation of Cancer Norfolk Study*), et ce indépendamment de la valeur HDL-c.

Cela a soulevé la question des valeurs respectives du dosage du HDL-c et de l’évaluation de ses fonctions.

Ces quelques courtes notions, très résumées, sont destinées à indiquer que le taux de HDL plasmatique pourrait ne pas refléter la qualité d’un effet potentiellement protecteur du HDL et que ce qui pourrait être important à connaître est donc la fonction du HDL dans une situation clinique donnée.

Plusieurs moyens ont été proposés pour évaluer cette fonction allant de la caractérisation des sous-particules de HDL à la quantification du cholestérol éliminé dans les selles, méthode qui serait le reflet du transport inverse du cholestérol *via* le HDL et pourrait permettre d’envisager ce que serait l’effet réel d’un traitement agissant sur le HDL. Ces méthodes de mesure ont été développées sur la base de modèles cellulaires *ex vivo* mais elles sont difficiles à standardiser et de surcroît longues et coûteuses.

Par ailleurs, les données disponibles sur la fonction du HDL selon les situations cliniques soulèvent une question : quand faut-il étudier cette fonction ? En situation aiguë ou en situation clinique chronique et stable, ou dans les deux situations ?

Quoi qu’il en soit, cette voie est explorée dans deux objectifs :

- trouver des marqueurs de risque prenant en compte le HDL et/ou sa fonction afin de mieux apprécier le risque cardiovasculaire d’un patient ;
- envisager de nouveaux modèles thérapeutiques permettant de garantir le bénéfice clinique de traitements agissant sur la voie du HDL.

4. La voie de l’ApoA1

Le principal composant des HDL est l’ApoA1 représentant 70 % du contenu de ces particules et semblant être le composant principal de l’action supposée bénéfique des HDL.

Des études précliniques et un essai thérapeutique initial ayant montré que

l’infusion d’ApoA1 pouvait diminuer la progression de la maladie athéromateuse, plusieurs essais thérapeutiques ont été conduits ou sont en cours chez l’homme afin de vérifier si cette stratégie peut aussi être bénéfique. Plusieurs laboratoires tentent ainsi de développer des complexes phospholipidiques contenant de l’ApoA1 Milano recombinant ou des ApoA1 mimétiques.

La voie la plus avancée concerne le CSL112, une ApoA1 reconstituée, injectable qui, dans l’étude **AEGIS-I** parue en 2016, a montré qu’elle pouvait augmenter l’efflux du cholestérol depuis les macrophages. Cet essai a été conduit contre placebo chez 1 258 patients venant d’avoir un infarctus du myocarde. Son résultat et la bonne tolérance de la molécule permettent d’envisager la réalisation d’un essai clinique de phase III évaluant l’effet du traitement en termes de bénéfice clinique, bien que dans l’étude AEGIS il n’y ait pas eu d’efficacité clinique démontrée.

5. Quel avenir à court terme pour la voie du HDL ?

Si aujourd’hui plusieurs voies sont explorées pour envisager qu’une stratégie thérapeutique orientée vers le HDL puisse apporter un bénéfice clinique, tout indique que la route dans cette direction sera probablement longue. Et, ainsi, en mars 2016, Alan Chait et Robert H. Eckel publiaient dans *J Clin Endocrinol Metab* un article de perspectives sur ce qui pouvait être envisagé dans le traitement des dyslipidémies dans les 5 à 10 ans à venir. Ils formulaient trois conclusions au chapitre du HDL :

- les essais cliniques avec les inhibiteurs de la CETP seront négatifs ;
- des mesures de la fonction du HDL seront développées, améliorées et disponibles cliniquement ;
- des mimétiques de l’Apo1 et des molécules augmentant la synthèse de l’ApoA1 seront développés mais non enregistrés.

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

En conclusion

L’hypothèse HDL supposait que l’augmentation des taux plasmatiques de HDL par un moyen pharmacologique ou par des règles hygiéno-diététiques peut diminuer le risque d’événements coronaires.

Cette hypothèse est maintenant invalidée par des données d’observation de forte puissance ayant montré une relation complexe entre le HDL-c et le risque coronaire, mais aussi avec le risque de

cancer et le risque de décès par une autre cause qu’un cancer ou une maladie coronaire et par les données des études d’intervention.

Pour autant, cette hypothèse n’est pas complètement abandonnée et les voies de recherche actuelles concernant le HDL sont maintenant plus en rapport avec la complexité de la physiopathologie des maladies et explorent des voies moins simples, voire moins “simplistes”, que celles reliant un taux plasmatique d’un marqueur à un risque et

supposant que tout moyen d’augmenter ce taux plasmatique permettra d’améliorer le pronostic...

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.

IMAGERIE CARDIO-VASCULAIRE

1^{er} & 2 JUIN 2017

Institut Mutualiste Montsouris Paris 14^{ème}

SPIMED-ICV

NOUVEAUTÉS EN IRM ET SCANNER CARDIO-VASCULAIRE

COMITÉ SCIENTIFIQUE
 Arshid Azarine, Loïc Bousel, Jean-François Deux, Jean-Nicolas Dacher, Lucile Houyel, Nadja Kachenoura, Laurent Macron, Alban Redheuil, Adela Rohnean, Jean-Michel Serfaty, Olivier Vignaux

ORGANISATION SCIENTIFIQUE
 Dr Jean-François PAUL
 Institut Mutualiste Montsouris Paris

Information et Logistique
 CR2 CONSEIL
 15, rue Caumartin
 75009 PARIS FRANCE

PROGRAMME

www.spimed-icv.com

En cours d'accréditation DPC