

Le dossier :

Comment le HDL n'est plus devenu un objectif thérapeutique ?

Le billet du mois de F. Diévert

Syndrome de préexcitation asymptomatique

**Insuffisance tricuspide secondaire :
quelle quantification ? quels enjeux ?**



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbire, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr R.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziadaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur, J. Laurain

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2017

Sommaire

Février 2017

n° 325



BILLET DU MOIS

- 3** 2017 : une année décisive pour l'hypothèse cholestérol ?
F. Diévert

LE DOSSIER

- Comment le HDL n'est plus devenu un objectif thérapeutique ?**

F. Diévert

- 7** Éditorial

- 8** Les données des études épidémiologiques d'observation

- 16** Comment des données maintenant remises en cause ont pu être acceptées comme fiables ?

- 22** Les données des études d'intervention

- 28** Synthèse et prospective

- 33** En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

- 34** Syndrome de préexcitation asymptomatique
A. Da Costa

- 40** Insuffisance tricuspide secondaire : quelle quantification ? quels enjeux ?
E. Donal, A. Guerin, E. Flécher

Un bulletin d'abonnement est en page 39.

Image de couverture :
©hywards@Shutterstock.com

■ 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.

Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu un objectif thérapeutique ?

Éditorial

C'est essentiellement à partir de la deuxième moitié des années 1970 qu'il a été admis, par les médecins et chercheurs en sciences de la vie, que le HDL cholestérol était un "bon cholestérol", car plus son taux plasmatique est élevé, plus le risque d'avoir un infarctus du myocarde est faible.

Cette constatation a été renforcée par un modèle théorique – construit à partir des données de la recherche fondamentale – indiquant que le HDL cholestérol permet de faire circuler le cholestérol depuis les artères vers le foie. En d'autres termes, ces données ont créé le concept selon lequel le HDL cholestérol joue le rôle d'épurateur des artères.

En conséquence, il a été jugé utile de proposer une hygiène de vie et des médicaments qui augmentent les taux plasmatiques de HDL cholestérol pour diminuer le risque de survenue d'un infarctus du myocarde, et ce notamment chez les patients dont le HDL est bas, *a fortiori* si les triglycérides sont élevés, et quelle que soit la valeur du LDL. Le plus souvent, l'objectif des recommandations était d'augmenter le HDL plasmatique au-dessus de 0,40 voire 0,50 g/L, et le recours aux fibrates et/ou à l'acide nicotinique était préconisé en priorité.

Mais, depuis le milieu des années 2000-2010, presque plus aucun des éléments de ce modèle n'est admis comme valide, au point qu'il n'est plus proposé de tenter d'augmenter le HDL par un traitement quelconque. C'est d'ailleurs une des recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'athérosclérose de 2016 : le HDL n'est plus une cible thérapeutique, même lorsqu'il est bas, même chez le diabétique.

Les chapitres qui suivent ont comme objectif de présenter les grandes étapes qui ont conduit à la construction d'un modèle faisant du HDL cholestérol un "bon cholestérol" puis les étapes ayant contribué à déconstruire ce modèle. Ils s'appuieront principalement sur l'épidémiologie et sur les études d'intervention, plus proches de la pratique et moins complexes que les données physiopathologiques.

Ces chapitres permettront par ailleurs d'illustrer quelques-uns des modes de pensée et d'action des médecins.

Par simplification, l'expression "risque d'infarctus du myocarde", qu'il soit ou non mortel, sera remplacée par celle de "risque coronaire" et, lorsque l'expression HDL-c sera utilisée, elle signifiera "taux plasmatique de HDL cholestérol".



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

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.

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

Les données des études épidémiologiques d'observation

RÉSUMÉ : Sur la base d'études épidémiologiques de faible puissance, notamment dans les valeurs extrêmes de HDL-c, il a été envisagé qu'il existe une relation inverse entre la valeur du HDL-c et le risque coronaire, contribuant à envisager que le HDL-c est un facteur de risque cardiovasculaire protecteur. Une première méta-analyse parue en 2009, regroupant un nombre important d'événements coronariens, a montré que la relation entre HDL-c et risque coronaire devenait plate au-delà d'une certaine valeur de HDL-c, rendant la relation entre HDL-c et risque coronaire complexe et annulant déjà, *ipso facto*, la notion que le HDL-c puisse être un facteur de risque protecteur.

En 2016, une étude de vaste ampleur réunissant un très grand nombre de cas de décès coronaires, de décès par cancer et de décès par autre cause que cancer ou maladie coronaire – étude entrant dans le cadre de ce que l'on dénomme les *big data* – montre qu'il existe un aspect de courbe en J entre le HDL-c et le risque de décès : ce dernier augmente de nouveau quand le HDL-c est élevé.

En 2017, le HDL-c ne peut plus, et ne doit plus, être considéré comme un facteur de risque protecteur, mais au mieux comme un potentiel marqueur de risque.

F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans les recommandations nord-américaines de 2004, dénommées NCEP ATP III, parmi les objectifs assignés à la prise en charge du risque cardiovasculaire par une intervention sur les lipides, il a été recommandé d'augmenter le taux de HDL cholestérol plasmatique (HDL-c) au-dessus de 0,40 g/L.

De très nombreux articles de synthèse, des revues générales et notamment une conférence de consensus parue en 2004 sont allés dans le même sens. Dans ces textes, il n'y a pas de doute, il y a un bénéfice clinique à augmenter le HDL-c. De nombreux articles complémentaires ont par ailleurs mis en avant les effets respectifs sur les taux de HDL-c des différents traitements pharmacologiques disponibles. Leurs effets respectifs sur le HDL-c justifiaient leur place dans la thérapie préventive cardiovasculaire, en particulier chez les patients ayant un diabète de type 2.

Cependant, seulement 12 ans plus tard, en 2016, les recommandations européennes pour la prévention cardiovasculaire ont préconisé que le HDL-c ne soit plus une cible thérapeutique. Plus encore, elles ont proposé qu'il ne soit pas recommandé d'utiliser un traitement qui augmente le HDL-c dans un objectif de prévention cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète.

Comment est-on passé, en une dizaine d'années, d'une recommandation proposant d'atteindre une valeur de HDL-c supérieure à 0,40 g/L à une recommandation proposant de ne pas utiliser de traitement augmentant le HDL-c ? Deux grands types de données ont modifié le regard porté sur le HDL-c : les données épidémiologiques et les données issues des interventions thérapeutiques. Dans cet article seront résumées les données épidémiologiques ayant modifié la conception qu'il faut avoir du HDL-c.

■ Les données initiales

1. L'époque des études d'observation prospectives

Le HDL-c est un paramètre lipidique qui a été découvert dans les années 1950-1960, soit relativement récemment. Peu après sa découverte, c'est-à-dire dès 1977, une publication issue de l'étude de Framingham a montré qu'il y avait une relation inverse entre les taux plasmatiques de HDL-c et le risque d'événement coronaire : plus le HDL-c est bas, plus le risque coronaire augmente, et réciproquement, plus le HDL-c est élevé, plus le risque coronaire est faible, et ce tant chez la femme que chez l'homme. Cette donnée, synthétisée en une image emblématique (**fig. 1**), a été présentée dans de très nombreux congrès par des experts et/ou médecins faisant une présentation orale sur le HDL-c.

De nombreuses autres études d'observation sont arrivées aux mêmes conclusions. Parmi celles-ci, l'une d'elles a souvent été mise en avant, l'étude PROCAM, effectuée en Allemagne dans la région de Munster. Les présentations relatives à cette étude recourent aussi à une même diapositive symbolique présentée dans la **figure 2**.

2. L'époque des premières méta-analyses

En 1989, une méta-analyse de 4 études d'observation (Framingham, LRC, CPPT et MRFIT) a montré qu'à toute valeur inférieure de 0,1 mg/L de HDL-c était associée une augmentation de 2 à 3 % du risque coronaire. Cette relation a été jugée indépendante des paramètres sur lesquels a été fait un ajustement.

Enfin, en 2007, une méta-analyse portant sur 900 000 adultes ayant totalisé 50 000 décès a semblé confirmer ces données à très large échelle en montrant une relation inverse entre le taux de HDL et le risque de décès coronaire, mais pas

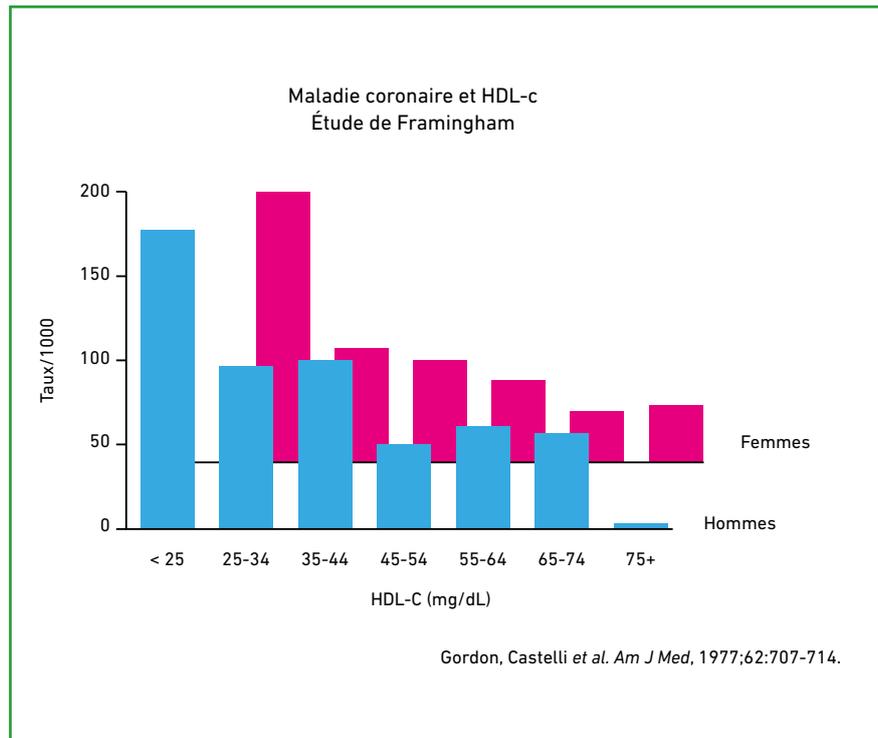


Fig. 1 : La diapositive reprenant les données de l'étude initiale de Framingham sur la relation entre HDL-c et risque d'événement coronaire.

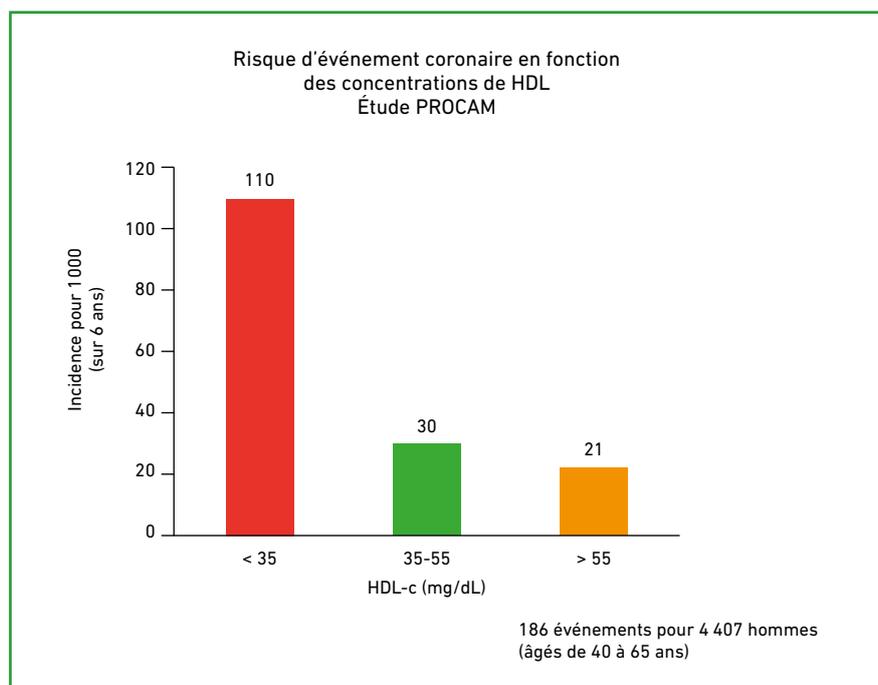


Fig. 2 : La diapositive reprenant les données de l'étude PROCAM concernant la relation entre HDL-c et risque d'événement coronaire.

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

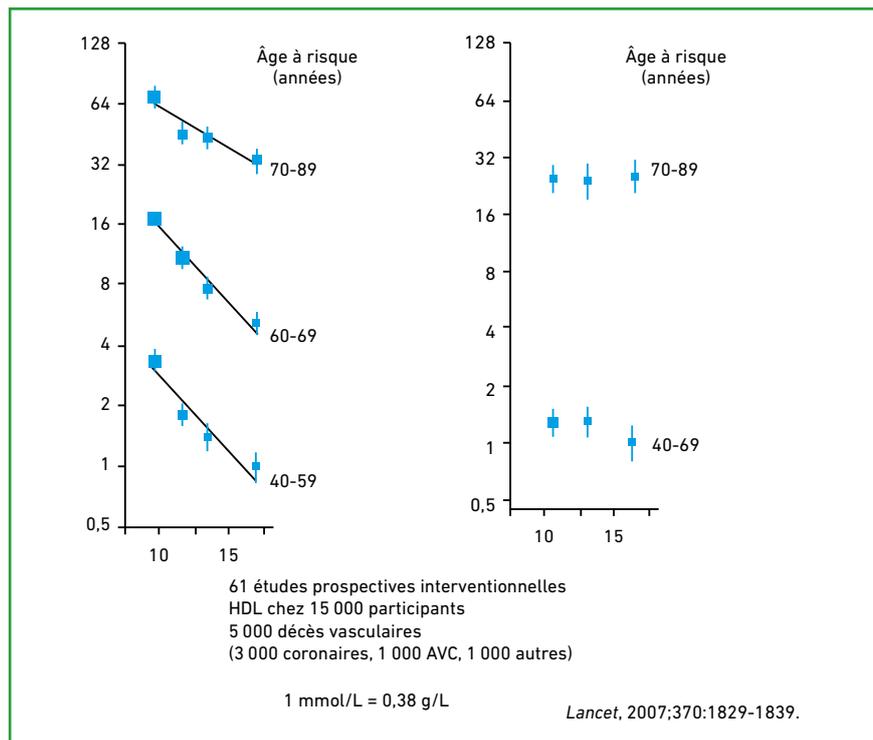


Fig. 3 : Corrélation entre HDL et risque de décès coronaire ou par AVC.

de relation entre le HDL-c et le risque de décès par AVC (fig. 3).

Dès lors, ces données se renforçant progressivement permettaient d'établir une base raisonnable pour envisager qu'un traitement qui augmente le HDL-c puisse être bénéfique, en d'autres termes, qu'un tel traitement diminue le risque coronaire.

La question résultante

La question majeure à ce stade était donc : peut-on passer des données épidémiologiques d'observation à des recommandations et à la proposition de prescrire des traitements qui augmentent le HDL-c sans disposer de preuves d'un bénéfice clinique ? Et ce, même si ces données épidémiologiques paraissent en concordance avec des données de recherche fondamentale tendant à montrer que le HDL-c permet de diminuer la surcharge en cholestérol des artères,

autrement dit, qu'il peut être assimilé, par simplicité, à du "bon cholestérol" ?

Dans l'absolu, la réponse à cette question est négative. Et ce, pour de nombreuses raisons.

>>> La première raison, et la plus importante, est que **corrélation n'est pas causalité**. En d'autres termes, mettre en évidence une relation entre le HDL-c et le risque coronaire n'implique pas que l'un soit la cause de l'autre ; il pourrait n'en être que le marqueur.

>>> La deuxième raison est que la corrélation mise en évidence ne prend en compte qu'une seule donnée – celle entre le HDL-c et le risque coronaire – mais qu'elle ne fournit pas de données sur la relation entre le HDL-c et d'autres risques éventuels, notamment entre HDL-c et risque de mortalité totale. Il est à noter qu'en 1989, une étude complémentaire de celle de 1977, concernant la même cohorte de Framingham, a montré

qu'il y avait une corrélation inverse entre le HDL-c et la mortalité totale. Mais cette étude a les mêmes limites que celle de 1977, limites qui seront détaillées plus loin et dans l'article suivant.

>>> La troisième raison est qu'il est possible que cette corrélation manque de puissance, en d'autres termes qu'elle puisse être invalidée et/ou rendue plus relative par des données de plus forte puissance. Ainsi, par exemple, lorsqu'on analyse les données publiées, étude par étude, on peut constater que l'étude initiale de Framingham – la première à avoir établi la corrélation – ne repose en fait que sur les données de 2 815 hommes et femmes n'ayant totalisé que 142 événements coronaires. L'étude PROCAM (dans sa version publiée en 1998) n'a pris en compte que les données de 4 407 hommes âgés de 40 à 65 ans et ayant totalisé seulement 186 événements coronaires... Par ailleurs, les analyses ont été effectuées de façon différente dans les études : analyse par tertile de HDL-c dans PROCAM, constituant ainsi 3 groupes seulement et ne renseignant donc qu'imparfaitement sur des valeurs extrêmes, division en 7 groupes de HDL-c dans Framingham, tous les 0,10 g/L de HDL-c et, de plus, analyse séparée chez l'homme et chez la femme contribuant potentiellement à diminuer la puissance du résultat constaté...

Enfin, si la méta-analyse de 2007 fait état, dans son titre, de l'analyse des données de 900 000 adultes et de 55 000 décès, son analyse concernant le HDL-c semble avoir plusieurs limites. Ainsi, l'information sur le HDL-c ne porte "que" sur 150 000 patients, le nombre de décès n'est plus alors "que" de 5 000. Surtout, les valeurs de HDL-c prises en compte ont été divisées en 4 groupes – moins de 0,38 g/L, entre 0,39 et 0,47 g/L, entre 0,48 et 0,56 g/L et entre 0,57 et 1,33 g/L – et la particularité de cette division en 4 groupes est celle de l'écart important entre les deux dernières valeurs par rapport à des écarts assez faibles entre les valeurs précédentes.

■ Les remises en cause

Depuis 2007, deux grandes données épidémiologiques ont modifié le regard porté sur le HDL-c.

1. La méta-analyse de 2009

La première est une méta-analyse parue en 2009 dans le *JAMA*. Ce travail a évalué la relation entre le HDL-c et le risque coronaire mais, cette fois, en prenant en compte un nombre très important de patients et d'événements coronaires. Dans ce travail ont ainsi été colligées les données de 302 430 hommes et femmes ayant totalisé 8 857 infarctus du myocarde non fatals et 3 928 décès coronaires (**fig. 4**). La puissance de cette étude est donc supérieure à celle de la méta-analyse de 2007 et le nombre important de patients et d'événements a permis d'évaluer plus de valeurs de HDL-c.

Dans ce travail, il apparaît bien une corrélation entre le HDL-c et le risque d'événement coronaire montrant de nouveau que plus le HDL-c est bas, plus le risque coronaire est élevé. Mais ce qui est troublant et fut une nouveauté, c'est qu'à par-

tir d'une valeur moyenne de 0,60 g/L de HDL-c, la relation entre HDL-c et risque coronaire devient plate. Le risque ne continue pas à décroître.

Ainsi, cette relation ne satisfait plus au deuxième critère de causalité postulé par

Bradford Hill (*cf. encadré*) selon lequel, pour qu'un marqueur puisse éventuellement être envisagé comme un facteur de risque, la relation entre le marqueur et le risque doit être graduelle. S'il apparaît bien qu'un HDL-c bas est un marqueur du risque coronaire, et que donc, dans une certaine fourchette de valeur, la relation satisfait au deuxième critère de causalité, il apparaît aussi qu'au-delà d'une certaine valeur de HDL-c il n'y a plus de corrélation. En d'autres termes, avoir un HDL-c à 0,30 g/L indique que le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé que si le HDL-c était à 0,60 g/L. Mais, à l'opposé, avoir un HDL-c supérieur à 0,70 g/L, voire à 0,90 g/L, n'indique pas que le risque coronaire est plus faible que si le HDL cholestérol était à 0,60 g/L. Cette observation remettait en cause, dès 2009, une notion pourtant encore fortement mise en avant après cette date, celle postulant qu'à toute valeur inférieure de 0,1 mg/L de HDL-c était associée une augmentation de 2 à 3 % du risque coronaire.

2. L'étude CANHEART HDL

La deuxième donnée essentielle, en termes de remise en cause du rôle du

Les critères de causalité de Bradford Hill

En l'absence de démonstration, par le recours à une étude d'intervention, du rôle potentiellement causal d'un marqueur dans la survenue d'une maladie, Bradford Hill a postulé que certains critères peuvent renforcer la notion d'une possible causalité entre un marqueur et une maladie, lorsqu'une corrélation a été mise en évidence. Ces critères sont au nombre de 6 :

- 1 **Force de l'association** : risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non-exposés.
- 2 **Association graduelle** : le risque augmente avec le niveau du facteur de risque.
- 3 **Cohérence dans le temps** : le marqueur précède la maladie et non l'inverse => études prospectives.
- 4 **Cohérence entre les études** : populations différentes et groupes vivant dans des conditions différentes.
- 5 **Indépendance** : la corrélation persiste après la prise en compte des autres facteurs de risque, d'où la nécessité de pratiquer des analyses multivariées. Exemple : la relation entre cholestérolémie et maladie coronaire persiste même si l'on tient compte du tabac. Contre-exemple : la relation entre obésité et maladie coronaire est pour partie "dépendante" de l'hypertension artérielle (HTA), de la dyslipidémie et du diabète.
- 6 **Caractère plausible de l'association** : l'association est cohérente avec les résultats d'autres approches : fondamentales, expérimentations animales ou *in vitro*.

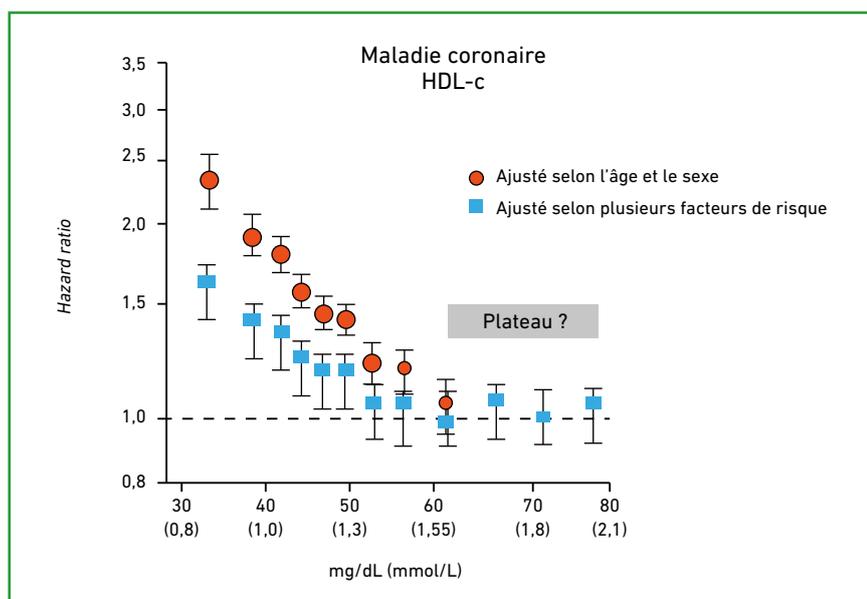


Fig. 4 : Méta-analyse parue en 2009, ayant inclus des études d'observation concernant la relation entre le HDL-c et le risque coronaire.

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

	HDL-c (mg/dL)							
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	> 90
	n = 12 542	n = 91 932	n = 171 043	n = 155 845	n = 102 045	n = 54 459	n = 25 952	n = 17 944
Âge moyen (ans)	55,4	56,1	56,9	57,5	57,7	57,9	58,1	58,7
Femmes (%)	20,1	28,1	43,5	59,6	71,7	79,8	84,4	86,4
Faible revenu (%)	20,4	18,4	17,0	15,9	15,1	14,0	13,2	13,3
Hypertension (%)	49,4	47,8	46,4	43,2	39,6	36,3	34,7	35,5
Diabète (%)	38,0	29,6	23,6	17,8	13,5	10,8	9,1	9,0
Fumeurs (%)	25,2	21,6	18,0	14,0	16,0	12,5	16,9	13,0
Bronchopathie obstructive (%)	11,2	9,6	9,1	8,5	8,3	8,1	8,3	9,2
Cholestérol total, moyenne (mg/dL)	171,4	187,6	196,6	202,5	207,3	212,4	217,8	228,9

Tableau I : CANHEART HDL : caractéristiques des patients à l'inclusion. D'après Ko DT *et al. J Am Coll Cardiol*, 2016;68:2073-2083.

HDL-c dans la genèse de la maladie coronaire et/ou des événements coronaires, a été présentée en novembre 2015 lors du congrès de l'*American Heart Association* et publiée en novembre 2016 dans le *JACC*: l'étude CANHEART HDL.

Il s'agit d'une étude prospective conduite à partir des données de 631 762 hommes et femmes, tous résidents d'une région du Canada au 1^{er} janvier 2008, âgés de 40 à 105 ans et ayant eu un bilan lipidique dans l'année civile précédente. Le suivi moyen a été de 4,9 ans. Les données de ces patients ont été extraites d'une base de données regroupant l'ensemble des patients de la région et comprenant plus de 6 millions de dossiers.

Plusieurs éléments rendent cette étude majeure :

>>> Le premier est la taille importante de la population prise en compte, l'apparentant à ce qui est maintenant dénommé *big data* (données gigantesques). Ainsi, dans cette étude (**tableau I**), il a été permis, en une même période de temps, de disposer entre autres des données de 12 542 patients ayant un HDL-c inférieur à 0,35 g/L et de 17 944 patients ayant un HDL-c supérieur à 0,90 g/L. Autrement dit, dans cette étude, le nombre de patients ayant un HDL-c inférieur à 0,35 g/L est 4,5 fois plus important que l'ensemble de la population incluse dans

l'étude princeps de Framingham ayant évalué la relation entre HDL-c et risque coronaire, et le nombre de patients ayant un HDL-c supérieur à 0,90 g/L est 6,4 fois supérieur à celui de la même population de Framingham. La puissance de l'étude canadienne doit donc fournir des résultats plus fiables que ceux fournis par l'étude de Framingham.

>>> Le deuxième élément majeur de cette étude est qu'elle n'a pas seulement analysé la relation entre le HDL-c et le risque coronaire – ici sous forme de mortalité coronaire – mais qu'elle a aussi analysé la relation entre le HDL-c et la mortalité totale, entre le HDL-c et la mortalité par cancer et entre le HDL-c et la mortalité non coronaire et non par cancer, et ce tant chez l'homme que chez la femme. Ce faisant, elle a pris en compte 8 613 décès chez les femmes et 9 339 décès chez les hommes, donc un total de 17 952 décès : soit 6,4 fois plus de décès que de patients inclus dans la cohorte de Framingham analysée en 1977...

>>> Enfin, son troisième intérêt majeur est son résultat. En effet, qu'a-t-on constaté (**fig. 5 à 7**) ?

D'abord, il est observé que lorsque le HDL-c est bas, le risque de mortalité, tant totale que coronaire, que par cancer, que par autre cause que cancer ou mala-

die coronaire, augmente, et ce tant chez l'homme que chez la femme.

Puis, il est observé que pour les valeurs moyennes de HDL-c, la relation entre HDL-c et toute forme de mortalité analysée est en plateau.

Enfin, quand le HDL-c est très élevé, notamment supérieur à 0,90 g/L, le risque de décès par autre cause qu'un cancer ou une maladie coronaire augmente de nouveau significativement et, chez l'homme, le risque de décès toutes causes est plus élevé lorsque le HDL-c est supérieur à 0,90 g/L que lorsqu'il est compris entre 0,51 et 0,60 g/L.

On voit, dès lors, que le deuxième critère de Bradford Hill n'est de nouveau plus respecté. Plus encore, deux éléments sont particulièrement dérangeants :

- un HDL-c bas est associé à un risque accru, certes de mortalité coronaire (ce qui n'est pas une notion nouvelle) mais, ce qui change radicalement la façon de voir la place du HDL-c, un taux bas de HDL-c est aussi associé à un risque plus élevé de décès par cancer et par autre cause qu'un cancer ou une maladie coronaire ;
- chez l'homme, le risque de mortalité totale est plus élevé pour des valeurs très hautes de HDL-c que pour des valeurs moyennes. Et, tant chez l'homme que chez la femme, le risque de décès par autre cause qu'un cancer ou une maladie

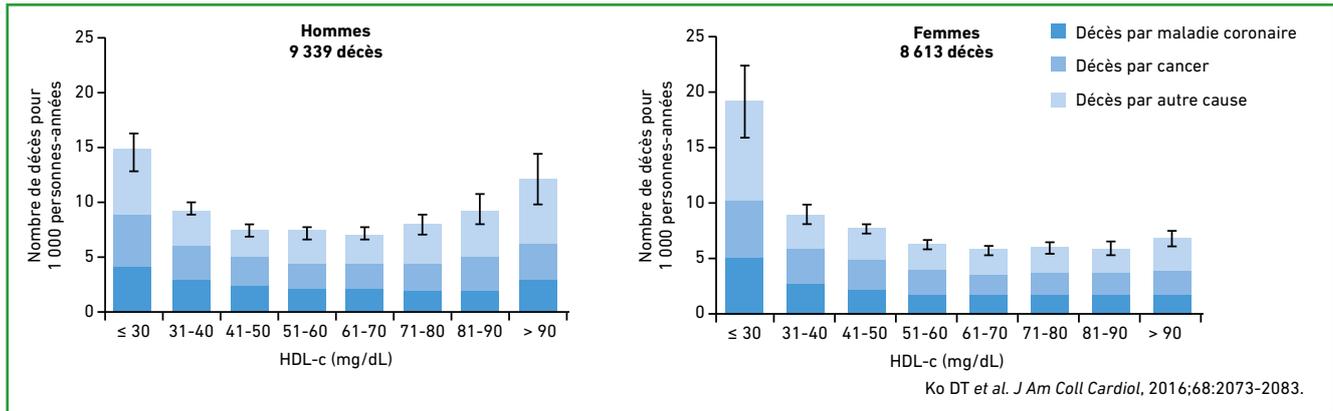


Fig. 5 : Relation entre HDL-c et mortalité totale chez l'homme (à gauche) et chez la femme (à droite) dans l'étude CANHEART HDL.

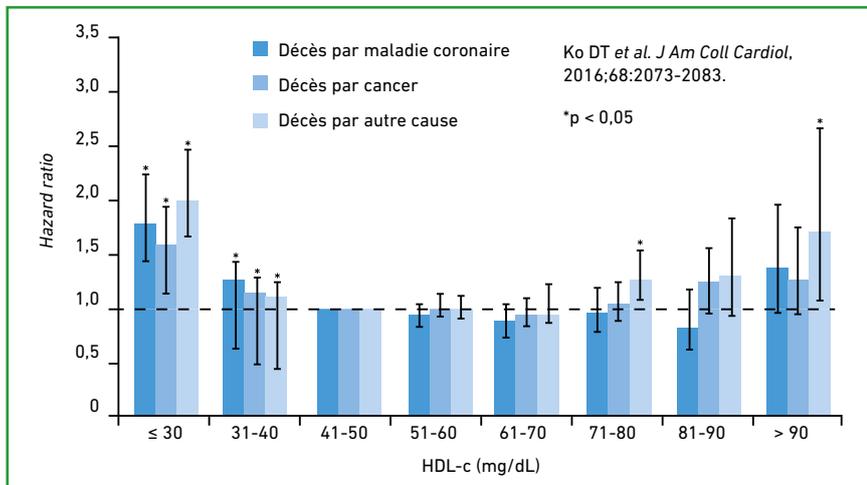


Fig. 6 : Relation entre HDL-c et divers types de mortalité chez l'homme dans l'étude CANHEART HDL.

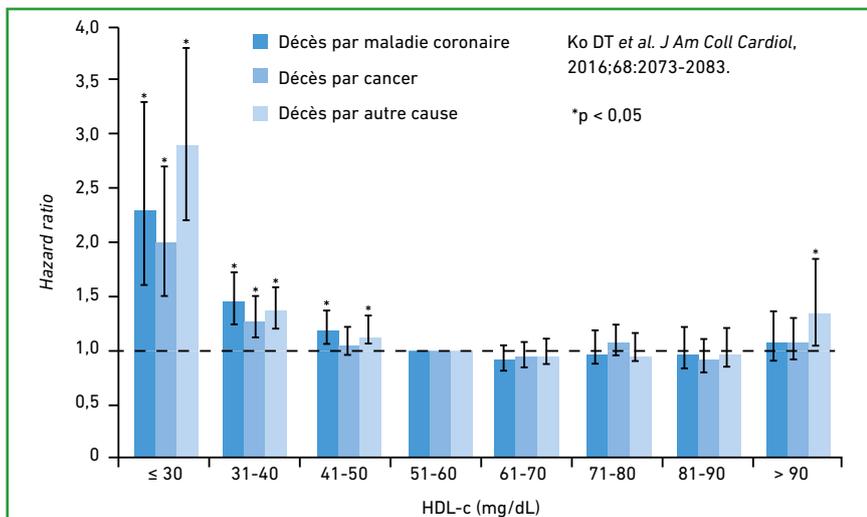


Fig. 7 : Relation entre HDL-c et divers types de mortalité chez la femme dans l'étude CANHEART HDL.

coronaire est plus élevé lorsque le HDL-c est très élevé que lorsqu'il est situé dans des valeurs moyennes.

Que comprendre ? Quelles remises en cause ?

1. La puissance et les convictions

Le premier enseignement de cette histoire est relatif à la puissance des données disponibles et aux limites à apporter à l'enthousiasme légitime pour des données qui peuvent cependant toujours être invalidées par d'autres données.

Ainsi, ce qui a été patiemment et progressivement construit entre 1977 et 2007 a été complètement déconstruit entre 2009 et 2016, et ce essentiellement en augmentant la puissance des études d'observation et/ou des méta-analyses, rendant compte du facteur majeur que représente la puissance d'une étude pour arriver à une conclusion fiable. Cela doit conduire – et a d'ailleurs conduit – à des changements de mode de réflexion et donc de pratique comme en témoignent les oppositions claires entre les recommandations nord-américaines concernant le HDL en 2004 et les recommandations européennes de 2016 sur le même sujet présentées en introduction.

Dès lors, un certain enthousiasme soulevé par des données innovantes,

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

comme les résultats initiaux de l'étude de Framingham, a conduit à progressivement recommander une pratique – celle de proposer des traitements augmentant le HDL-c – sur des données qui apparaissent *a posteriori* de faible niveau de preuve et possiblement his-sées à un “fort niveau de preuve” plus par conviction que par démonstration réellement probante.

Ce cas des études épidémiologiques concernant le HDL-c illustre le concept poppérien de la science : une donnée scientifique est une donnée qui est falsifiable. En d'autres termes, une donnée scientifique est une donnée issue d'un corpus de recherche qu'une nouvelle donnée peut rendre fausse si elle entre en contradiction avec les données initiales. Inversement, l'accumulation progressive des données, dont les limites n'apparaîtront qu'*a posteriori*, rend légitime l'apparition de convictions laissant envisager le bénéfique clinique d'une augmentation du HDL-c et, plus cette conviction a été partagée, au fil des données accumulées jusqu'à 2007, plus elle a pu apparaître comme étant une vérité.

2. La multiplicité des relations et les tunnels de pensée

Cette histoire illustre aussi que la focalisation sur une corrélation exprimée entre un seul paramètre et un seul type d'événement peut conduire à des conclusions erronées. Ainsi, qui aurait pu prédire, avant de l'avoir étudié avec une puissance suffisante, que la relation mise en évidence entre HDL-c bas et risque coronaire serait aussi observée entre HDL-c bas et risque de décès par cancer ou risque de décès par autre cause que cancer ou maladie coronaire ?

Dès lors qu'il y avait un modèle théorique, un paradigme faisant de la relation entre HDL-c et risque coronaire un domaine de recherche innovant, la plupart des études mises en avant et publiées ont été celles qui allaient dans le sens d'une causalité probable, voire

possible, entre le HDL-c et la maladie coronaire. Cela rappelle le concept proposé par Thomas S. Kuhn, celui de l'approche paradigmatique de la science. Ce concept peut être extrapolé à un domaine d'étude de la psychologie qui a démontré qu'il existe un travers psychologique commun : le biais de confirmation d'hypothèse. En d'autres termes, dès qu'une hypothèse est émise et qu'elle fait l'objet d'une conviction *a priori*, ce qui sera recherché ensuite et en priorité, ce sont les données qui tendent à confirmer cette hypothèse, laissant de côté les données qui pourraient la réfuter.

Mais, dès lors qu'émerge une même relation entre HDL-c et risque de cancer et/ou de décès par autre cause qu'un cancer ou une maladie coronaire, il est possible *a posteriori* de regretter que la focalisation sur le lien potentiel entre HDL-c et maladie coronaire n'ait pas conduit à effectuer des recherches fondamentales sur le lien entre métabolisme du HDL et risque de cancer et risque de décès par autre cause. Le rôle physiologique du HDL aurait peut-être pu être mieux compris. Il aurait peut-être aussi été possible de juger plus précocement si le HDL-c est un simple marqueur d'un état pathologique (ce que suggèrent les analyses complémentaires de l'étude CANHEART HDL) ou s'il est vraiment un facteur causal de diverses pathologies.

Les notions d'approche paradigmatique de Thomas S. Kuhn, de biais de confirmation d'hypothèse ou de cécité théorique de Daniel Kahneman, peuvent potentiellement expliquer pourquoi, en une quarantaine d'années, les études de recherche fondamentale qui ont été mises en avant ont été quasi uniquement celles tendant à faire du HDL un facteur de risque cardiovasculaire. Dans l'hypothèse où des données dérangeantes, parce que non en accord avec le modèle, ont pu exister, elles n'ont pas été mises en avant, la communication scientifique peut donc être perçue comme si elle était en charge de renforcer le paradigme.

3. La complexité des relations entre paramètres et contre-intuition

L'élément le plus troublant issu de l'étude canadienne est que les événements corrélés au HDL-c bas augmentent de nouveau lorsque le HDL-c est élevé. Il semble là que nous soyons devant un modèle de relation auquel nous sommes rarement confrontés bien qu'il ne soit pas isolé. Il en est ainsi, par exemple, pour partie, de la relation entre glycémie et risque de décès. C'est le modèle de la courbe en J : celui-ci rend compte de la difficulté à qualifier un paramètre de marqueur de risque et plus encore de facteur de risque.

Et la difficulté apparaît d'autant plus grande que les observations de courbes en J sont contre-intuitives. Ainsi, par exemple, dans la relation entre chiffres de pression artérielle et risque coronaire, il n'y a pas de courbe en J dans les études d'observation de patients n'ayant pas de traitement antihypertenseur : plus la pression artérielle systolique (PAS) est élevée – et ce, dès les valeurs de 115 mmHg – plus le risque coronaire est élevé. En contraste, de nombreuses études d'observation et/ou des analyses de sous-groupes d'essais thérapeutiques ont montré qu'il pourrait exister une courbe en J dans la relation entre risque coronaire et chiffres tensionnels obtenus sous traitement avec un nadir de la courbe situé à 130 mmHg. En d'autres termes, la relation entre chiffres tensionnels et risque coronaire ne serait pas la même sans traitement et sous traitement, alors qu'elle semble de même nature avec et sans traitement entre chiffres tensionnels et risque d'AVC.

Une des limites de CANHEART HDL est que les patients inclus pouvaient, ou non, recevoir un traitement hypolipémiant. Toutefois, cela ne semble pas changer *a priori* et fondamentalement la nature de la relation observée, celle d'une courbe en J, notamment concernant la mortalité totale, la mortalité par cancer et la mortalité par autre

cause que coronaire ou par cancer. En revanche, en mettant en évidence une relation contre-intuitive entre le HDL-c et le pronostic, cette étude rend compte de remises en cause radicales de certains aspects de la pratique, essentiellement celui de l'utilisation d'une grille d'évaluation du risque ayant inclus le HDL-c – telles les grilles de risque de Framingham ou de PROCAM – voire même le calcul du risque selon la Haute Autorité de Santé qui préconise d'augmenter le niveau de risque d'un facteur 1 lorsque le HDL est inférieur à 0,40 g/L et de le diminuer de 1 lorsqu'il est supérieur à 0,60 g/L.

Qu'en conclure pour la pratique ?

Ces constatations et leur analyse conduisent à formuler quelques conclusions sur les données de la science en médecine.

Une première conclusion est qu'il est nécessaire de garder un esprit critique face à des données reposant sur un faible nombre de cas. Ces données pourraient

ainsi être invalidées par des données issues de cas beaucoup plus nombreux.

Une deuxième conclusion est que l'étude d'une relation de causalité expose à ce qui est qualifié de "vision en tunnel", ce que Daniel Kahneman appelle la "cécité théorique" : toute la réflexion risque d'être orientée vers les deux paramètres pris en compte (ici le HDL-c et le risque coronaire) alors qu'il paraît nécessaire de vérifier si le paramètre étudié est aussi corrélé à d'autres événements (ici, par exemple, la relation entre HDL-c et cancer).

Enfin, en termes de causalité potentielle, dès lors que la relation entre le HDL-c et le risque coronaire est complexe, dès lors qu'une même relation est constatée entre le HDL-c et le risque de cancer, il devient difficile de soutenir que les études épidémiologiques permettent d'envisager que le HDL-c est un facteur de risque coronaire même qualifié de protecteur. Il semble plutôt que le HDL-c soit le marqueur d'un terrain particulier (génétique ? habitus ? comorbidités ?) rendant compte que sa valeur est prédictive de la survenue de certains événements morbides et/ou mortels.

Et en termes d'intervention, que faut-il conclure ? Faut-il agir sur ce marqueur ? Et si oui, une action sur ce marqueur modifiera-t-elle les différents risques qui lui sont corrélés ? Ou uniquement un seul de ces risques ? Au-delà d'une certaine augmentation pharmacologique du HDL-c, d'autres risques n'apparaîtront-ils pas ? Faut-il, dès lors, que l'évaluation d'un traitement augmentant le HDL-c se concentre uniquement sur les patients dont les valeurs plasmatiques sont très basses ? Est-il possible qu'une élévation trop importante du HDL-c puisse annuler un bénéfice potentiel fourni par une élévation modique ? Il est donc devenu encore plus indispensable de disposer d'études d'intervention thérapeutique évaluant la relation entre pronostic et traitement avant de proposer d'augmenter le HDL-c par un moyen pharmacologique quelconque.

Enfin, dernière conclusion, dès lors que la relation entre HDL et pronostic est complexe, comment prendre en compte dorénavant les grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire incluant le HDL-c ?

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

Comment des données maintenant remises en cause ont pu être acceptées comme fiables ?

RÉSUMÉ : Comment une hypothèse médicale aujourd'hui reconnue erronée a-t-elle pu être acceptée comme valide pendant plusieurs décennies ? Cet article analyse deux pistes.

Une première piste est socio-psychologique : c'est le biais de confirmation d'hypothèse qui conduit à croire, préalablement à la vérification de la validité des faits observés, qu'une hypothèse est valide parce que certaines données peuvent la soutenir. Ce biais de raisonnement annihile l'analyse critique de la validité de ces faits, analyse qui aurait pu ou dû faire reconnaître la faiblesse de leur niveau de preuve.

Dès lors que l'on est convaincu de la validité d'une hypothèse, la communication autour de faits pouvant la soutenir, même s'ils sont de faible niveau de preuve, a été conduite davantage pour faire "passer un message", c'est-à-dire supporter l'hypothèse, que pour inciter à en analyser la faiblesse. La seconde piste est l'analyse des critères montrant *a posteriori* en quoi les données initiales ayant soutenu l'hypothèse étaient faibles : études de faible puissance utilisant des tests statistiques ayant des limites.

F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Entre la publication de l'étude princeps de Framingham en 1977 et la première méta-analyse publiée en 2009 remettant pour partie en cause la relation entre HDL-c et risque coronaire, les données épidémiologiques présentées aux médecins dans les congrès et celles publiées dans des revues à comité de lecture ont été admises comme valides. Comme il peut maintenant être reconnu qu'elles ne l'étaient pas, une question émerge : quels sont les éléments qui ont fait que ces données ont été admises comme valides par les médecins ?

Certaines des données de la recherche en psychologie, en sociologie et en biostatistique peuvent fournir quelques réponses.

Du côté des spectateurs : la pensée PowerPoint

Comment la présentation de données qui, *a posteriori*, manquent de fiabilité a-t-elle pu induire le sentiment qu'il y a une relation linéaire et inverse entre le HDL-c et le risque coronaire et que, de ce fait, il peut être utile d'augmenter le HDL-c avec un moyen pharmacologique ?

Il y a assurément plusieurs façons possibles d'envisager les réponses à cette question. Nous n'en envisagerons ici qu'une parmi d'autres. Celle-ci est fournie par deux ordres d'éléments : ce que certains appellent "la pensée PowerPoint" et ce que les psychologues ont analysé concernant la communication permettant d'exploiter le caractère

faillible et les immenses possibilités de mettre en défaut la réflexion.

Un certain type de pensée est qualifié de pensée “PowerPoint”. Qu’est-ce que c’est ? C’est la façon de faire passer un message et la façon dont il est reçu quand il est véhiculé par un jeu de diapositives brièvement présentées dans un congrès, une présentation ou une conférence. PowerPoint étant le logiciel le plus utilisé pour construire des diapositives sur un ordinateur, la pensée PowerPoint est donc une forme de néologisme désignant les modes de pensée induits par une présentation orale supportée par une projection de diapositives.

Quels en sont les ressorts ?

Pour être efficaces en termes de communication, les conférenciers/orateurs ont appris qu’un message doit être simple et très “visuel”. Il doit donc être résumé aussi graphiquement que possible à ses principaux éléments. En cela, le logiciel des ordinateurs permettant de construire des diapositives porte probablement bien son nom : PowerPoint. Dans une tentative de traduction en français, il pourrait ainsi se comprendre avec les sous-entendus suivants : le “point puissant” ou la “puissance du point”. En d’autres termes, “le point qui tue” ?

Comme l’écrivait Édouard Tétreau dans son livre “20 000 milliards de dollars” (Grasset, 2010) : “Finies, les notes compliquées avec des phrases longues et complètes. Terminées, les nuances subtiles et discursives apportées à un raisonnement ou une démonstration. PowerPoint, c’est : une idée et une illustration par page. Éventuellement, compléter par des sous-arguments, mais qui vont toujours dans le même sens. Celui du “point” que l’on veut mettre en avant. Avec PowerPoint, interdiction absolue de formuler des doutes, d’émettre des hypothèses contraires, d’interroger à charge et à décharge. Le PowerPoint ne fait pas bon ménage avec les sceptiques. Il est là pour servir la démonstration et l’action. Il ne

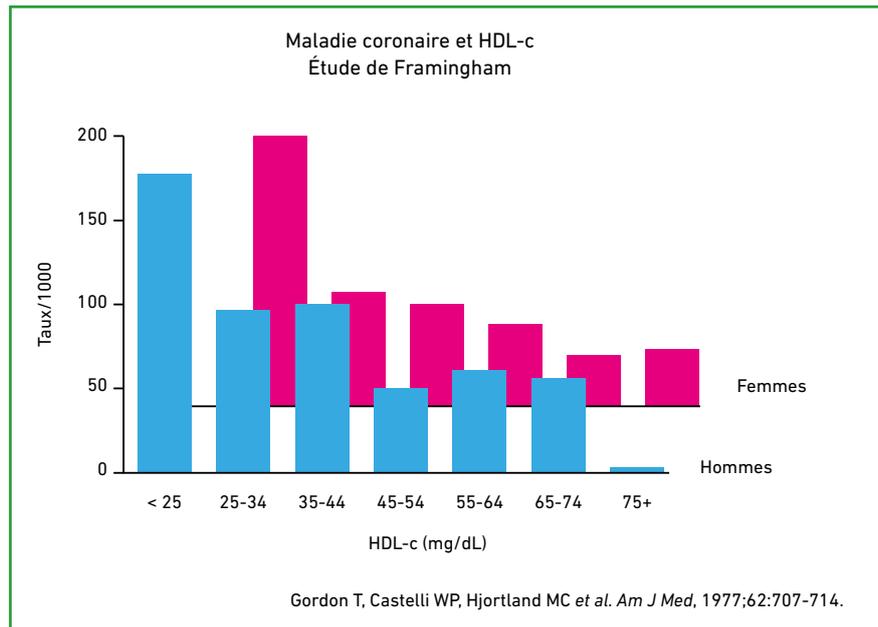


Fig. 1 : La diapositive reprenant les données de l’étude initiale de Framingham sur la relation entre HDL-c et risque d’événement coronaire.

saurait s’encombrer de détails superflus : ils n’ont pas de place sur ces belles diapositives projetées à l’écran, comme un film d’entertainment.”

En d’autres termes, pour que des présentations orales appuyées par des diapositives soient parlantes, elles seront efficaces si elles annulent les données chiffrées et qu’elles prennent une forme graphique claire. Ainsi, si l’on regarde la **figure 1**, et sa variante encore plus simplifiée de la **figure 2**, qui sont des diapositives utilisées dans de très nombreuses présentations de congrès et issues de l’étude de Framingham, on imagine instantanément la relation entre HDL-c et risque coronaire. Cette relation est graphique, imagée ; elle parle directement à ce que Daniel Kahneman appelle le système 1, ce mode de fonctionnement de l’esprit qui s’appuie sur des intuitions, une certaine aisance, mais sans approfondir ce qui lui est montré.

Lorsque l’on regarde la diapositive de la **figure 1** lors d’une conférence, visuellement, on relie d’instinct la grande barre de gauche à la petite barre de droite et

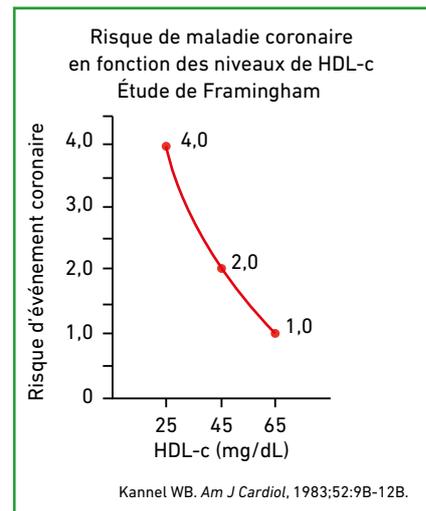


Fig. 2 : Une autre forme de diapositive reprenant les données de l’étude initiale de Framingham sur la relation entre HDL-c et risque d’événement coronaire.

on s’imprègne d’une droite virtuelle montrant bien que plus le HDL-c est bas, plus le risque coronaire est élevé et que ce risque décroît proportionnellement à l’augmentation du HDL. Et, dans la **figure 2**, la barre virtuelle est directement représentée, rendant le message encore plus parlant.

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

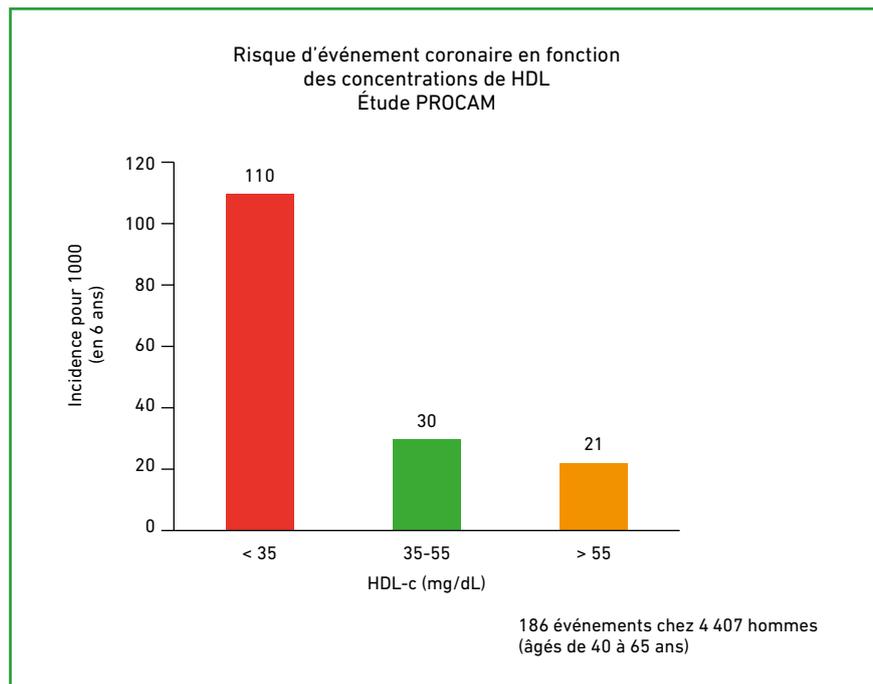


Fig. 3 : Diapositive reprenant les données de l'étude PROCAM concernant la relation entre HDL-c et risque d'événement coronaire.

Quand, de plus, une autre démonstration prend la même allure, comme dans l'étude PROCAM sur la **figure 3**, instantanément, l'esprit fait le parallèle avec les données déjà vues de la **figure 1**. Et à force de présentations, il devient familier avec cette représentation. Or, les psychologues nous enseignent que l'esprit a de grandes difficultés à faire la distinction entre familiarité et vérité. La donnée devenue familière prend donc l'allure d'une vérité, et ce d'autant plus qu'elle est présentée par des personnes ayant le statut d'experts. C'est comme cela que se crée la "pensée PowerPoint" qui, d'une belle image, tend à faire une vérité sans que les éléments spécifiques permettant de démontrer qu'il s'agit d'un fait aient besoin d'être présentés : une image et une parole d'autorité sont là pour garantir la validité du message.

Du côté des experts : le pourquoi d'éventuelles erreurs

Reprenons maintenant à nouveau les éléments de la **figure 1**. Comme il a été

dit, cette figure a été utilisée dans de nombreuses présentations faites dans de nombreuses conférences, au point qu'il est très facile de la trouver sur Internet et de l'utiliser pour une présentation personnelle. En l'utilisant, on se l'approprie plus encore qu'en la regardant d'ailleurs. Comme on la commente favorablement, on en fait une vérité qui devient progressivement une conviction qu'il sera de ce fait d'autant plus difficile à remettre en cause.

Si cette diapositive/présentation de résultats a des aspects attrayants, qui permettent une communication simple et aisée et frappent l'esprit, elle fournit néanmoins deux éléments ayant les caractères scientifiques requis : elle fournit une valeur du risque coronaire en taux pour 1 000 et elle possède une référence bibliographique. Plus encore, cette référence montre qu'elle est issue d'une étude prestigieuse, l'étude de Framingham, un des fondements – pour ne pas dire un "mythe" – de la cardiologie moderne.

Alors, où est le problème ? En d'autres termes, pourquoi le message qu'elle délivre n'a en fait, et à bien y regarder, qu'une portée scientifique limitée au point que ce message sera finalement invalidé dans les 40 ans qui suivront son élaboration ?

1. Peu de patients, des moyennes et pas d'intervalle de confiance

Le premier élément troublant est que cette diapositive ne fournit aucun chiffre absolu et surtout aucune déviation standard et/ou intervalle de confiance : il n'est pas possible de savoir en la regardant si elle prend en compte les données d'un million de personnes ayant eu 300 000 événements coronaires ou seulement celles de 300 personnes ayant eu 30 événements coronaires. Ce qui, en termes de puissance, peut tout changer.

Ainsi, par exemple, imaginons que l'incidence des infarctus associée à un HDL-c inférieur à 0,35 g/L soit de 2 % et celle d'un HDL-c supérieur à 0,75 g/L soit aussi de 2 %. Si, dans la population incluse, le nombre de patients ayant un HDL-c inférieur à 0,35 g/L est de 50 et que, dans la période d'observation, il survient dans ce groupe 5 infarctus – ce qui est tout à fait compatible avec un taux réel attendu de 2 % et est ici lié au hasard de l'échantillonnage – en face de ma colonne "inférieur à 0,35 g/L" il est possible de mettre une barre d'incidence moyenne qui monte jusqu'à 10 %, soit un taux de 100 pour 1 000. Par le même effet hasard, supposons que le groupe de patients ayant des valeurs de HDL-c supérieures à 0,75 g/L soit aussi de 50 patients et que, dans la période d'observation, il ne survienne dans ce groupe aucun infarctus. En face de cette valeur, il est donc possible d'afficher une incidence moyenne de 0 % ou 0 pour 1 000. Au final, on construit donc une droite de régression allant de 10 % à 0 % qui donne l'illusion d'une vraie régression.

Ce qui manque à ce graphique, ce sont donc des données chiffrées : les numé-

teurs, c'est-à-dire le nombre de patients par groupe de HDL-c (ce qui permettrait de juger de la puissance de l'étude), le dénominateur (c'est-à-dire le nombre d'événements par groupe de HDL-c) aboutissant à la même remarque et, enfin, la déviation standard ou l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence observée pour chaque groupe de HDL-c. Avec ce dernier élément, il serait alors peut-être possible de constater que la valeur la plus basse de l'intervalle de confiance associée à la valeur la plus basse de HDL-c est relativement proche de la valeur la plus haute de l'intervalle de confiance de la valeur la plus haute de HDL-c et que donc il n'y a peut-être pas une différence aussi grande dans les incidences d'événements coronaires entre les patients ayant des valeurs différentes de HDL-c. On remarquera, dans l'article précédent de ce dossier, que dans les résultats graphiques des méta-analyses de 2007, de 2009 et dans ceux de l'étude CANHEART, les intervalles de confiance à 95 % des résultats pour chaque valeur de HDL-c sont présentés, ce qui n'est pas le cas dans les représentations graphiques des études de Framingham et PROCAM.

Pour revenir à Framingham, en recourant à la publication de 1977 dont est issue la diapositive, il est possible de connaître les chiffres qui ont un intérêt pour analyser la valeur de l'étude. Cela justifie un effort de recherche puis un travail critique afin d'en évaluer la valeur probante. À la lecture de l'article source, on comprend que l'étude n'a porté que sur 2 815 hommes et femmes âgés de 49 à 82 ans ayant eu, dans la période d'observation, 142 événements coronaires, ce qui est relativement peu. Surtout quand ces 142 événements sont répartis en 14 groupes de patients (7 tranches de HDL-c chez l'homme et 7 tranches chez la femme) et que les résultats affichés sur la diapositive et publiés dans l'article ne portent que sur les moyennes des incidences d'événements par groupe, sans aucune indication sur les intervalles de confiance. Là encore, un travail critique

(qui est aussi un effort) permet de calculer ces intervalles de confiance.

Le calcul de ces intervalles de confiance, en ne prenant que quelques valeurs de HDL-c chez l'homme – et déjà, sans calculer si les différences entre les groupes sont significatives – est cependant instructif. Ainsi, pour les valeurs de HDL-c comprises entre 0,65 et 0,74 g/L chez l'homme, l'incidence des événements est de 0,025 (soit 2,5 % ou 25 pour 1 000), la population prise en compte étant de 40 patients, le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % donne une valeur de $\pm 0,04$. L'incidence des événements dans ce groupe de patients a donc 95 % de probabilité d'être proche de zéro mais peut aller jusqu'à 6,5 %. Pour un HDL-c compris entre 0,25 et 0,34 g/L chez l'homme, l'incidence des événements a été observée à 0,1 (soit 10 %), la population prise en compte étant de 170 patients, et le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % donne une valeur de $\pm 0,045$. Donc, l'incidence des événements dans ce groupe de patients a 95 % de probabilité d'être comprise entre 6 et 14 %. On constate que l'intervalle de confiance des incidences d'événements des patients ayant un HDL-c bas chevauche légèrement celui des patients ayant un HDL-c élevé. Il ne peut donc être exclu que l'incidence des événements dans les deux groupes les plus extrêmes, si l'étude avait été conduite dans une très grande population, soit finalement proche, c'est-à-dire peu différente. On comprend ici que faire des projections à partir de faibles échantillons de population fournit des chiffres aléatoires.

Dans l'étude de Framingham, prenons maintenant le groupe d'hommes le plus nombreux : l'analyse de la publication montre qu'il s'agit des patients ayant un HDL-c compris entre 0,35 et 0,44 g/L. Dans ce groupe de 335 patients, l'incidence observée des événements a été de 0,104 (soit 10,4 %). L'intervalle de confiance à 95 % est ici beaucoup plus étroit puisque la taille de la population est plus importante : cet intervalle est

de $\pm 0,009$, l'incidence des événements coronaires dans ce groupe a donc 95 % de probabilité d'être compris entre 9,1 et 10,9 %. On constate ici que l'incidence probable des événements coronaires observables chez les patients de ce groupe est comprise dans l'intervalle de confiance de l'incidence des événements coronaires des patients ayant un HDL-c compris entre 0,25 et 0,34 g/L et qu'il pourrait être possible, si la taille de l'échantillon était beaucoup plus importante, que l'incidence des événements du groupe ayant un HDL-c inférieur à 0,34 g/L ne soit pas différente de celle du groupe ayant un HDL-c compris entre 0,35 et 0,44 g/L. En revanche, l'incidence réelle des événements dans le groupe à HDL-c compris entre 0,65 et 0,74 g/L a une forte probabilité d'être différente de celle des patients ayant un HDL-c compris entre 0,35 et 0,44 g/L.

On entrevoit donc que la taille de l'échantillon et le nombre des événements observés permettent déjà d'entrevoir des tendances de ce que peut être la relation épidémiologique entre HDL-c et événements coronaires, mais ne permettent pas encore de dire que le résultat fourni est indiscutable et démontrent la relation inverse observée.

2. La loi des petits nombres

Lorsque l'on observe la **figure 1**, il est nécessaire d'avoir à l'esprit ce que l'on qualifie de "loi des petits nombres". Cette approche complète les données fournies au paragraphe précédent. Ainsi, en regardant la figure, l'impression visuelle qui se dégage est qu'il y a une forte incidence d'événements chez les patients ayant un HDL-c très bas et très peu d'événements chez ceux ayant un HDL-c très élevé, et qu'il y a un aspect tendant vers l'horizontale dans les valeurs intermédiaires de HDL-c.

Or, la répartition des valeurs de HDL-c dans la population est normale, ce qui, en d'autres termes, veut dire qu'elle prend l'aspect d'une courbe de Gauss. Qu'est-ce

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

que cela veut dire ? Tout simplement qu’aux valeurs extrêmes de la distribution, le nombre de patients est très faible. Si leur incidence d’événements est faible, les incertitudes sur la fiabilité du résultat observé dans les valeurs extrêmes seront grandes, ce que doit traduire la représentation des intervalles de confiance. Plus encore, si la taille des populations de l’extrémité de la courbe de Gauss est faible, si l’incidence des événements y est faible, la modalité de déroulement d’une étude prospective tend à rendre encore plus aléatoire le résultat qui sera observé.

Ainsi, dans ce type d’étude, les patients ont été suivis à partir du moment où un dosage du HDL-c avait été fait, donc inclus progressivement dans le temps. Inversement, l’analyse a été faite en arrêtant la surveillance des données à un temps t précis et unique pour tous les patients. Les patients ayant les valeurs extrêmes de HDL-c dans la distribution étant plus rares que ceux ayant des valeurs moyennes dans cette distribution gaussienne, il y a une plus grande probabilité pour que les patients ayant des valeurs extrêmes aient eu un suivi plus court que ceux dont les valeurs étaient proches de la moyenne. De ce fait, les patients ayant des valeurs extrêmes ont toute probabilité d’avoir été suivis moins longtemps en moyenne que ceux ayant des valeurs autour de la moyenne, ce qui a diminué la probabilité d’observer avec une fiabilité acceptable un taux d’événements valide chez les patients ayant des valeurs extrêmes, créant un biais.

Dès lors, la probabilité d’un résultat dû au hasard dans la construction des points extrêmes devient très grande. C’est ce qui est montré par le calcul des intervalles de confiance à partir du moment où il est possible de disposer du nombre de patients par échantillon et du nombre d’événements dans ces échantillons.

Pourtant, dans cette branche de l’étude de Framingham, parue en 1977, il a été conclu qu’il y a une relation inverse “démontrée” entre le HDL-c et le risque

coronaire alors qu’aucune valeur de pente éventuelle de régression n’est fournie. À ce stade, il faut donc analyser la méthode statistique utilisée dans cette partie de l’étude de Framingham. Si celle-ci a pour objectif de comparer des moyennes entre groupes, le choix d’un test statistique dépend de plusieurs variables : répartition gaussienne ou non d’une variable, tailles similaires ou non des groupes comparés, capacité discriminante du test... Dans l’étude de 1977 de Framingham, le test statistique utilisé (c’est-à-dire choisi par les investigateurs) a bien reposé sur une comparaison des moyennes d’événements par groupe.

Question : le test choisi prend-t-il en compte les écarts-types qui sont très importants aux extrémités de la distribution ? Surtout, le test statistique utilisé dans cette étude, créé en 1955 par DB Duncan, s’il est bien un test permettant des comparaisons de multiples moyennes de données, est un test critiqué. En effet, s’il a été créé pour diminuer la possibilité d’obtenir des faux négatifs (ou erreurs de type II), cela s’est fait au prix d’une plus grande probabilité d’obtenir... des faux positifs (ou erreurs de type I). L’utilisation de ce test augmente donc la probabilité que le résultat observé soit... faussement positif. Cela peut donc conduire à affirmer une corrélation alors qu’il n’y en a pas.

Que retenir d’une analyse critique a posteriori des résultats de l’étude de Framingham ?

Une première leçon est qu’il est nécessaire d’avoir recours aux données de la publication (s’entend par là, les données chiffrées), puis à leur analyse avec un regard critique. Cela nécessite du temps et aussi de savoir remettre en cause plusieurs éléments : le mythe Framingham, le fait qu’un article puisse être publié dans une revue de référence mais ne pas avoir tous les critères de fiabilité utiles, le langage véhiculé dans moult confé-

rences, recommandations voire parfois utilisés par soi-même...

Ce regard critique nous apprend que :

- le nombre absolu de patients par tranche de HDL-c et le nombre absolu d’événements survenus dans l’étude de référence de Framingham a été relativement faible ;
- ce qui a été pris en compte pour juger de la relation entre HDL-c et risque coronaire a été uniquement une moyenne des événements observés par groupe de HDL-c, sans intervalle de confiance, sans, *a priori*, d’ajustement ;
- la comparaison (l’utilisation du test statistique) a été faite à partir des moyennes alors que la variation possible de celles-ci peut être importante aux extrémités de la distribution ;
- l’analyse a été faite avec un test dont les limites sont maintenant reconnues.

On comprendra donc que l’utilisation de méthodes potentiellement plus adaptées et que le recours à des échantillons beaucoup plus importants pourra contribuer à relativiser les données issues de cette publication, pour ne pas dire à les rendre fausses, c’est-à-dire à les falsifier, pour reprendre une terminologie conçue par Karl Popper.

Alors, comment comprendre que l’on ait pu dire que “dans la publication de 1977 de l’étude de Framingham, il y a une analyse statistique qui démontre, de façon indiscutable, que le risque coronaire est inversement proportionnel à la valeur du HDL-c” ? En fait, dans cette assertion, le terme “démontre” doit être considéré comme relatif pour plusieurs raisons. Quant au terme “indiscutable”, il s’agit d’un jugement de valeur, donc encore plus relatif.

Le terme “démontre” est relatif et c’est bien le principe des statistiques : une analyse statistique ne démontre pas : elle indique que la probabilité qu’un résultat soit lié au hasard est plus ou moins grande. En d’autres termes, elle réduit l’incertitude mais ne fournit pas de certitude.

Ensuite, une analyse statistique repose sur un choix, celui notamment d'un test, test qui résulte lui-même de multiples choix.

Une deuxième leçon est la valeur encore plus relative qu'à une présentation orale sous forme de diapositives. On aura approché, par cet exemple, ce que peut être la "pensée PowerPoint".

Du côté de l'émetteur du message, en voulant que ce message porte, par souci de simplicité, il retire des informations essentielles pour ne laisser qu'un graphique démonstratif. Le paradoxe est que les informations retirées sont essentielles en ce sens qu'elles pourraient invalider la valeur du message porté par le graphique.

Du côté du récepteur du message, l'information visuelle est forte, simple à comprendre, graphique, elle porte sur le mode du fonctionnement du cerveau (le système 1 de Daniel Kahneman) qui préfère fonctionner sans effort.

Et ainsi, progressivement, il est tout à fait compréhensible, *a posteriori*, que dans l'esprit du public médical ait pu s'instiller la notion que le HDL-c est un facteur de risque, qu'il peut être utile – voire qu'il doit être utile – de l'augmenter avec un traitement pharmacologique. Et, le jour où des avis d'experts et/ou des recommandations indiquent qu'il ne faut pas proposer de traitement ayant comme objectif d'augmenter le HDL-c, y compris chez les diabétiques, il peut y avoir une relative incompréhension de la part du public médical, incompréhension qui sera définitive chez certains, transitoire et de durée variable chez d'autres.

■ En synthèse : Framingham 1977 remise en cause

En utilisant ce que certains appellent par ironie un "rétroscopomètre", il est possible de comprendre ce qui peut être considéré comme les limites de

l'étude de Framingham. Ainsi, à la lumière de données nouvelles et de plus forte puissance, il est possible de reconnaître que les données issues de l'étude de Framingham concernant le HDL-c avaient finalement un faible niveau de preuve. Cependant, elles ont longtemps été les seules disponibles. Si les données venant ensuite, avec un tout aussi faible niveau de preuve, ont semblé confirmer les données initiales de l'étude de Framingham, toutes les données dans ce domaine, notamment les données discordantes, ont-elles été publiées ? Et si oui, ces données discordantes ont-elles été mises en avant ?

L'histoire du HDL-c illustre une évolution de la médecine : celle où l'arrivée de données gigantesques, les *big data*, vont commencer soit à confirmer avec un niveau de preuve plus élevé des données antérieures, soit, dans plusieurs cas, à remettre en cause les données antérieures.

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

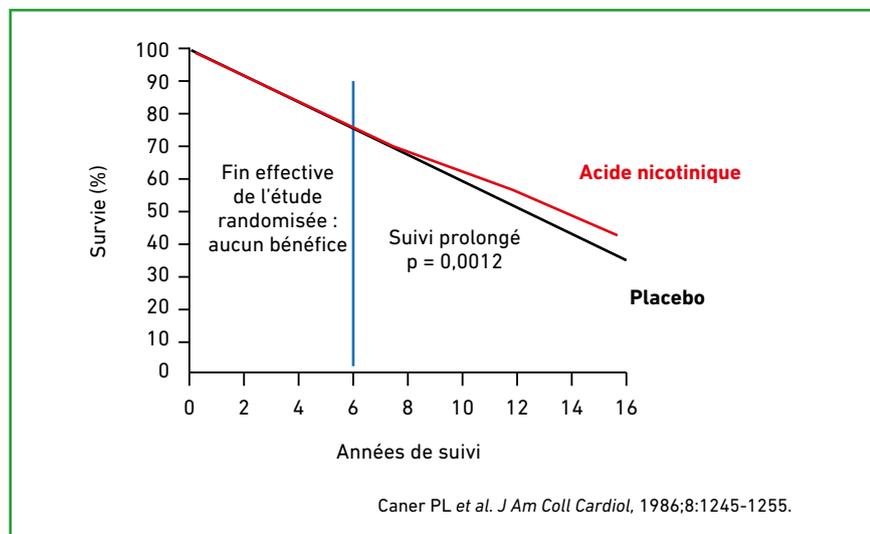


Fig. 1 : Résultat de l'étude *Coronary Drug Project* concernant l'évaluation de l'acide nicotinique contre placebo, à son terme réel (à gauche de la barre bleue) et lors du suivi prolongé des patients.

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

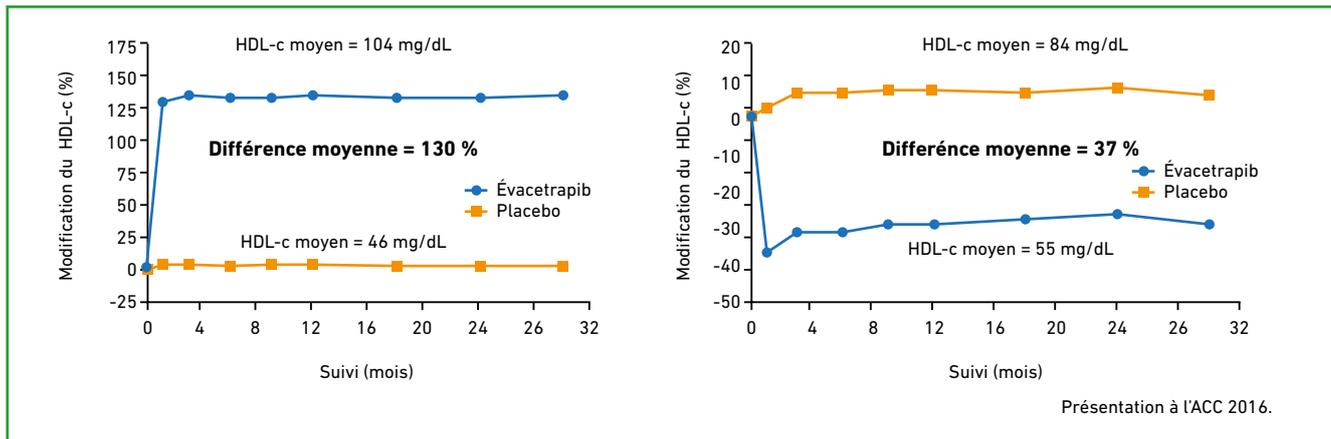


Fig. 2 : Étude ACCELERATE : effets de l'évacetrapib sur le HDL (augmentation moyenne de 130 %) à gauche et sur le LDL (diminution moyenne de 37 %) à droite.

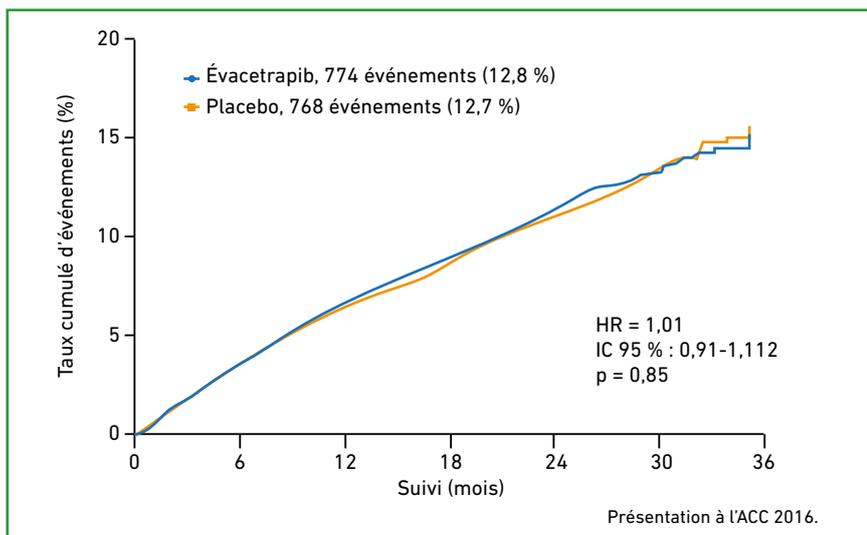


Fig. 3 : Étude ACCELERATE : résultat sur le critère primaire (décès cardiovasculaire, IDM, AVC, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable).

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

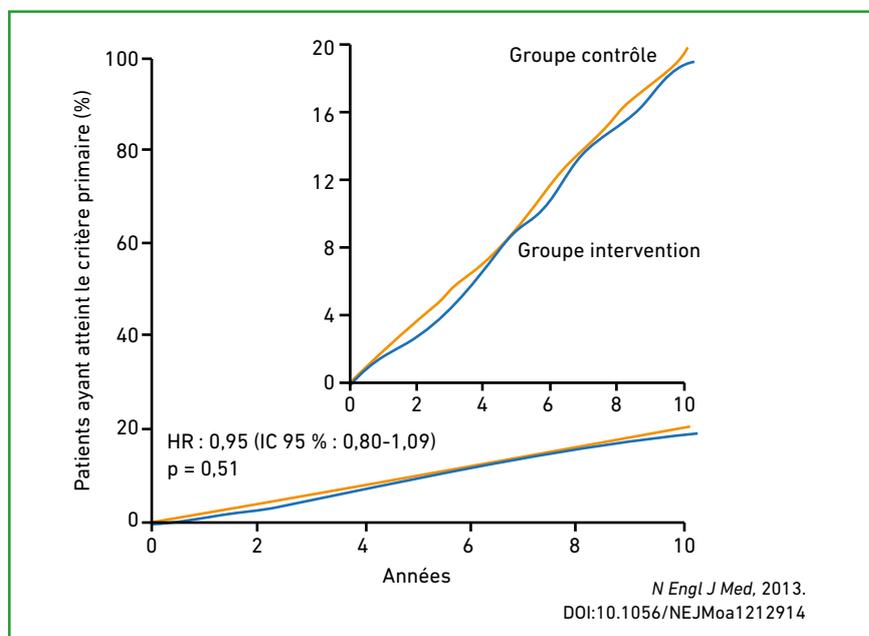


Fig. 4 : Résultats à 10 ans de l’étude Look AHEAD (821 événements du critère primaire : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor).

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.

■ 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.

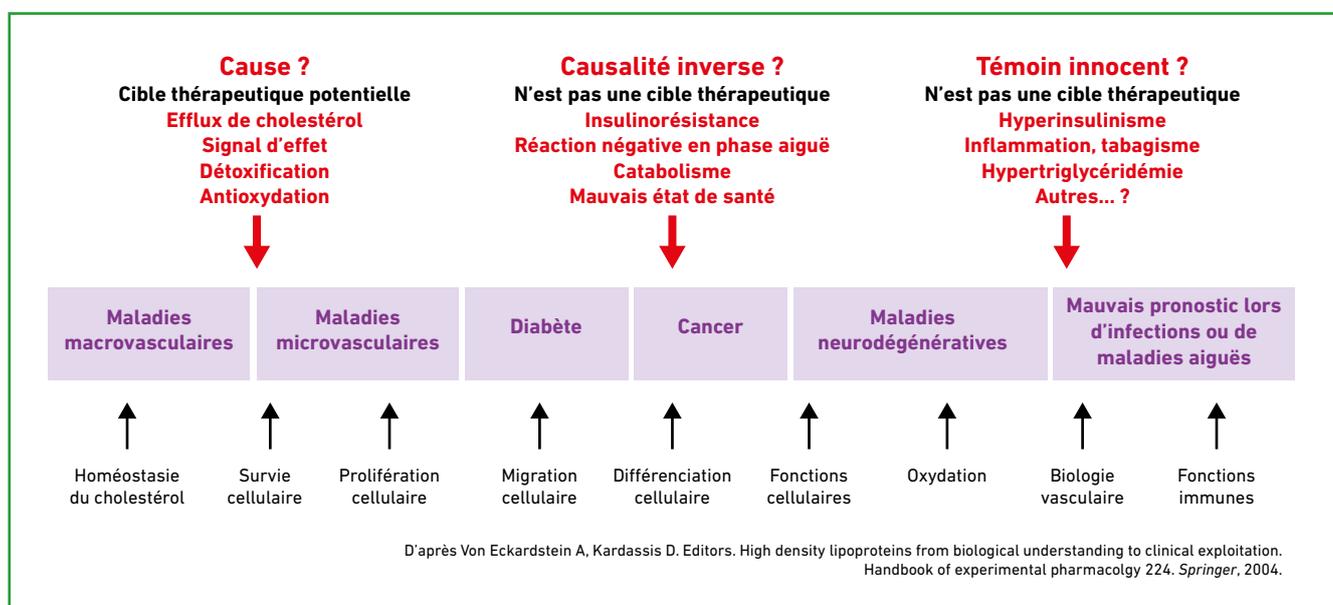


Fig. 1 : Relations pathophysiologiques possibles entre le HDL et les maladies qui lui sont associées.

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 Bousset, 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

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

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

- L'hypothèse HDL est maintenant invalidée: il est impossible de soutenir avec des arguments fiables qu'une augmentation du HDL-c par un moyen pharmacologique et/ou des règles hygiéno-diététiques adaptées permet de diminuer le risque d'événement coronaire.
- L'histoire de la construction de l'hypothèse HDL et de sa déconstruction a l'intérêt d'aider à comprendre comment fonctionne la démarche scientifique au niveau sociétal: lorsqu'une hypothèse est élaborée et qu'elle rencontre des adeptes, ceux-ci vont prendre en compte tous les arguments qui soutiennent cette hypothèse, négliger les arguments allant à son encontre et finalement annihiler un esprit critique nécessaire à l'analyse des données. Ce phénomène est bien identifié en socio-psychologie – il s'agit d'un biais cognitif dénommé biais de confirmation d'hypothèse – et aussi en philosophie, notamment par Thomas S. Kuhn, à l'origine du concept de paradigme scientifique.
- Dès lors que ce biais est en action et qu'il soutient un paradigme, les données favorables à l'hypothèse soutenue seront plus régulièrement et plus abondamment mises en avant que les données lui étant défavorables. Une communication efficace, telle qu'elle est maintenant comprise et enseignée, sera un vecteur utile à la propagation de l'hypothèse car utilisant des moyens véhiculant un message simple ne permettant plus d'analyse critique des données présentées.
- Et ce n'est que progressivement, devant l'accumulation de données contradictoires, que l'hypothèse sera invalidée alors qu'une analyse critique de chaque donnée initialement jugée favorable aurait pu conduire à relativiser la valeur des faits mis en avant.
- Les éléments les plus marquants ayant contribué à invalider l'hypothèse HDL sont le recours aux données gigantesques en épidémiologie d'observation et des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des traitements développés afin d'augmenter le HDL-c.
- Les données épidémiologiques gigantesques ont mis en évidence une relation complexe entre HDL-c et pronostic faisant apparaître tout à la fois qu'un HDL-c bas est aussi associé à un risque de décès par cancer et par une autre cause qu'un cancer ou une maladie cardiaque et, plus encore, qu'un HDL-c très élevé est aussi un marqueur de mauvais pronostic.
- Dans les études d'intervention de forte puissance, des augmentations du HDL-c allant de 15 à 130 % suivant les études n'ont pas conduit à diminuer le risque d'événement coronaire.
- Ainsi, en 2017, il n'y aucune indication validée à proposer un traitement ou une modification des habitudes hygiéno-diététiques qui augmentent le HDL-c. Et ce, même chez des patients ayant un HDL-c bas, ce qui remet aussi en cause les stratégies thérapeutiques orientées par le concept du risque cardiovasculaire résiduel, qui donc, en l'état n'a pas de conséquence pratique.
- Les variations du HDL-c, sous quelque traitement que ce soit, ne permettent pas de prédire ce que sera l'effet clinique de ce traitement.
- La relation entre HDL-c et risque cardiovasculaire est complexe et un HDL-c très élevé n'est pas le garant d'un meilleur pronostic vital et/ou cardiovasculaire: de ce fait, les grilles d'évaluation du risque incluant la prise en compte du HDL-c ne peuvent plus être considérées comme fiables lorsque le HDL-c est supérieur à 0,50 g/L.
- Pour autant, la voie d'une action pharmacologique passant par une modulation des effets du HDL n'est pas fermée mais sera plus complexe à trouver que ce qui avait pu être imaginé. Aucune des hypothèses mises en avant sur cette voie ne peut servir d'incitation à proposer un traitement agissant conformément à ces hypothèses, sans avoir reçu une validation fiable par un essai thérapeutique contrôlé de puissance suffisante.

I Revues générales

Syndrome de préexcitation asymptomatique

RÉSUMÉ : La stratification du risque des patients avec une préexcitation asymptomatique représente toujours un sujet à débat en l'absence de consensus définitif. Malgré la très faible incidence de la mort subite (MS) dans cette population, la fibrillation ventriculaire (FV) peut en représenter la première manifestation par le biais d'une fibrillation atriale (FA) transmise au ventricule lorsque la période réfractaire antérograde (PREA) de la voie accessoire est courte.

La prise en charge de ces patients est basée sur une évaluation initiale non invasive puis, si nécessaire, sur une étude électrophysiologique (EEP) avec ou sans ablation (RF).

L'analyse de la littérature récente nous permet de clarifier un peu mieux la place de l'EEP et de la RF dans cette population ayant un Wolff-Parkinson-White (WPW) asymptomatique. Ainsi, les recommandations des sociétés savantes ont fait l'objet d'une mise à jour récente sur lesquelles les prescripteurs peuvent s'appuyer.



A. DA COSTA
Service de cardiologie [ADC],
Université Jean Monnet,
SAINT-ÉTIENNE.

■ Généralités

La prévalence d'une préexcitation dans la population générale est de 0,1 à 0,3 %, ce qui représente une incidence de 4 nouveaux cas/an/100 000 habitants [1]. Lorsque cette préexcitation est accompagnée de symptômes (syncope et/ou palpitations), le diagnostic de Wolff-

Parkinson-White (WPW) est établi [1]. Wolff, Parkinson and White ont publié la première description de ce syndrome dans l'*American Heart Journal* en 1930 [2]. C'est une conduction rapide d'une FA par une voie accessoire (VA) avec PREA courte qui peut entraîner une FV et, par conséquent, un risque de mort subite (MS) (**fig. 1**). Ce risque, même s'il



Fig. 1 : Fibrillation atriale en présence d'une préexcitation dégénérant en fibrillation ventriculaire. Espace RR le plus court en FA mesuré à 160 ms.

est rare, peut représenter la première manifestation clinique chez des patients asymptomatiques [1, 3]. Les WPW sont asymptomatiques chez 65 % des adolescents et dans 40 % des cas chez les patients après 30 ans [3]. Environ 40 % des voies accessoires antérogrades vont disparaître dans la première année de vie [3]. Les séries historiques concernant les patients porteurs d'une préexcitation asymptomatique ont montré que la prévalence de la MS était très difficile à évaluer, passant de 0 % à 2 % [3, 4].

Timmermans a rapporté une incidence très élevée dans une série rétrospective portant sur 690 patients [4]. Dans cette série, 15 patients (2,2 %) ont présenté une MS récupérée. L'analyse des FDR mettait en évidence qu'une localisation septale de la VA était plus fréquente et que la MS prédominait chez les hommes (87 % des cas) [4]. La FV était la première manifestation dans 50 % des cas (8/15 patients) et, dans 67 % des cas, l'arrêt cardiaque survenait au cours d'un effort ou d'une émotion forte (10/15 patients) [4].

Histoire naturelle du WPW asymptomatique

Les **tableaux I et II** rapportent les incidences de la MS chez des enfants et de jeunes adultes porteurs d'un WPW asymptomatique (**tableau I**) et en fonction de la période réfractaire antérograde de la voie accessoire (**tableau II**).

Dans une méta-analyse parue en 2012, Obeyesekere *et al.* ont évalué le risque de MS chez les patients porteurs d'un WPW

Auteurs	Patients	Période	Âge	Suivi (an)	Décès	Mort subite/ an	Commentaires
Berkman (1968)	128	1933-1968	21	20	3	0,004	
Leitch (1990)	75	1980-1988	34	4,3	0	0	
Klein (1989)	27	1981-1989	45	4,5	0	0	
Munger (1993)	113	1953-1989	33	12	2	0,015	symptômes
Inoue (2000)	57	1985-1993	10,2	8	0	0	
Goudevenos (2000)	157	1990-1997	20	4,6	0	0	
Fitzsimmons (2001)	238	1955-1999	34,3	21,8	1	0,0002	TSV et FA
Sarubbi (2003)	98	1985-2001	5,4	4	1	0,0019	
Pappone (2003)	212	1993-1996	36	3,2	1	0,015	n = 2 FV récupérée
Santinelli (2009)	184	1995-2005	10	4,6	0	0	n = 3 FV récupérée

Tableau I : Incidence de la mort subite dans les séries d'enfants et de jeunes adultes porteurs d'un WPW asymptomatique. TSV : tachycardie supra-ventriculaire; FA : fibrillation atriale; FV : fibrillation ventriculaire.

Auteurs	Patients	Âge	Suivi (an)	PREA VA ms	PRE ≤ 240	% PREA ≤ 250	TSV inducible	FV	Décès
Pappone (2003)	212	36	3	275 ± 34	-	-	22 %	3	
Santinelli (2009)	184	10	4,7	270	26 %	-	42 %	3	
Dubin (2002)	23	12	2,5	-	9 %	-	61 %	0	0
Leitch (1990)	72	34	4,3	293	-	31 %	29 %	0	0
Beckman (1990)	15	33	7,5	356 ± 194	-	13 %	20 %	0	0
Milstein (1986)	42	36	2,4	333 ± 106		17 %	38 %	0	0
Satoh (1989)	34	36	1,3	252 ± 23	9 %		55 %	0	0
Brembilla (1993)	40	35	1,8	-	5 %	18 %	18 %	0	0
Pappone (2004)	27	10	1,6	240	-	-	44 %	3	0
Pappone (2003)	35	22	5	240	-	-	40 %	1	0
Bertaglia (1998)	88	20	3,8	-	-	30 %		0	0
Fazio (2009)	8	8	4,2	276 ± 39	25 %	25 %	0 %	0	0
Sarubbi (2005)	35	10	4	255 ± 27		14 %	48 %	1	1

Tableau II : Incidence de la mort subite dans les séries de patients porteurs d'un WPW asymptomatique avec corrélation à la période réfractaire antérograde de la voie accessoire. PREA VA : période réfractaire effective antérograde de la voie accessoire; TSV : tachycardie supra-ventriculaire; FV : fibrillation ventriculaire.

I Revues générales

asymptomatique [5]. Ils ont sélectionné 20 études comprenant 1 869 patients et rapporté une incidence de MS de 1,25/1 000 personnes/an [5]. L'incidence des tachycardies supraventriculaires réentrantes (TSV) était de 16 événements pour 1 000 personnes/an [5]. Les enfants avaient un risque de MS significativement plus élevé (1,93 *versus* 0,86 ; $p = 0,07$) alors que la prévalence des TSV était similaire (20 *versus* 14 ; $p = 0,38$) comparativement aux adultes [5].

■ Rôle des tests non invasifs

>>> Disparition brutale de la VA

Un des meilleurs indicateurs de voie accessoire à faible risque est la disparition brutale de la VA au cours d'un test d'effort. Un des pièges classiques consiste à différencier le blocage brutal de la conduction d'une diminution progressive de la conduction dans la VA favorisée par la stimulation adrénergique facilitant la conduction par les voies normales. Cette probabilité est plus importante lorsque la topographie de la VA est gauche [1].

>>> Une préexcitation intermittente

La mise en évidence d'une conduction intermittente par la voie accessoire au cours d'un ECG ou d'un Holter ECG reste le témoin d'une période réfractaire longue de la VA [1].

>>> **Un bloc sur la VA** après injection IV d'ajmaline (1 mg/kg) ou de flécaïne (1,5 mg/kg) est corrélé à une période réfractaire longue de la VA (> 270 ms). La principale limite de ce test est qu'il est pratiqué au repos et ne rend pas compte de l'état de la VA après un exercice, une émotion ou de l'anxiété [1].

L'utilisation de ces différents marqueurs non invasifs permet une évaluation fiable des patients avec préexcitation asymptomatique [1-3].

■ Rôle des tests invasifs

Il faudra attendre 2012 et le travail de Pappone *et al.* pour connaître les facteurs de risque de mort subite chez les patients symptomatiques [6]. L'auteur a ainsi évalué 8 575 patients porteurs d'un WPW symptomatique présentant des tachycardies réentrantes répartis sur deux cohortes : une cohorte traitée par ablation ($n = 8 196$) et une cohorte non traitée refusant la radiofréquence ($n = 369$). Dans cette dernière cohorte, après un suivi de $42,1 \pm 10$ mois, 29 patients ont présenté une arythmie maligne incluant une présyncope/syncope (25 patients), un collapsus hémodynamique (3 patients) et un arrêt cardiaque par FV (1 patient). Sur les 340 patients restants, 168 sont demeurés asymptomatiques sur 5 ans, et 172 ont eu des récurrences de TPSV (tachycardies paroxystiques supraventriculaires) ($n = 132$) ou de FA ($n = 40$) [6]. En comparant les patients avec arythmies malignes et le groupe sans arythmie maligne, les auteurs ont démontré qu'une PREA de la VA courte ($p < 0,001$), la présence de VA multiples ($p < 0,001$) et des TPSV induisant une FA préexcitée représentaient des facteurs de risque indépendants d'arythmies malignes [6].

Plusieurs travaux ont évalué les facteurs de risque de MS ou d'arythmies malignes chez les patients asymptomatiques. Le premier travail de Pappone *et al.* en 2003 a étudié, dans une cohorte de 212 patients, la valeur prédictive de l'EEP dans la survenue d'arythmies malignes [7]. Une seconde exploration était pratiquée chez 162 patients (115 non inductibles et 47 inductibles). Après un suivi de 37,7 mois, 33 patients étaient devenus symptomatiques. Sur les 115 non inductibles, seulement 4 (3,4 %) ont développé des TSV. Sur les 47 patients inductibles, 25 deviendront symptomatiques avec des TSV ($n = 21$) et de la FA ($n = 8$). Dans le groupe de 8 patients avec une FA et une FA inductible, 2 présenteront une MS récupérée et 1 décèdera de MS ; ces 3 patients étaient

inductibles pour une TSV avec FA et avaient des VA multiples [7].

Les facteurs prédictifs pour la survenue d'arythmies dans cette population étaient le jeune âge, une PREA VA courte, la présence de multiples VA et l'induction au cours de l'EEP [7]. Santinelli *et al.* ont suivi sur 57 mois une cohorte d'enfants asymptomatiques avec préexcitation ayant bénéficié d'une EEP : 133 patients sont restés asymptomatiques et 51 enfants ont eu un premier événement rythmique potentiellement vital pour 19 d'entre eux (arrêt cardiaque, $n = 3$; syncopes, $n = 3$; FA, $n = 13$). Les facteurs de risque indépendants d'événements rythmiques graves étaient une période réfractaire courte, l'induction de troubles rythmiques à l'EEP et la présence de multiples VA [8].

■ Place de l'ablation préventive

Un premier travail a été réalisé chez des enfants avec WPW asymptomatiques mais inductibles à l'EEP (TPSV et/ou FA) afin de déterminer si l'ablation pouvait jouer un rôle préventif dans la survenue d'arythmies malignes [9]. Après randomisation, un retrait de consentement pour 13 patients a été fait. Sur les 47 patients restants, 20 ont eu une ablation et 27 n'ont pas reçu de traitement. Au cours du suivi, 1 enfant dans le groupe ablation (5 %) et 12 dans le groupe contrôle (44 %) ont eu des événements rythmiques, 2 enfants dans le groupe contrôle présenteront une FV et 1 une mort subite [9]. Les facteurs de risque indépendants d'arythmies étaient la réalisation d'une ablation préventive et la présence de multiples VA [9].

Un deuxième travail randomisé chez des adultes avec WPW asymptomatiques a été réalisé, soit 37 patients traités par RF et 35 non traités [10]. Seulement 2 patients dans le groupe ablation (5 %) contre 21 dans le groupe sans RF (60 %) ont présenté au cours du suivi des événements rythmiques. Dans le groupe contrôle,

POINTS FORTS

- Les patients à faible risque explorés de manière non invasive sont ceux avec préexcitation intermittente, disparition brutale de la voie accessoire au cours du test d'effort, disparition de la voie accessoire après injection IV d'ajmaline ou de flécaïne.
- Les données récentes de la littérature montrent que l'exploration électrophysiologique permet une évaluation pronostique des préexcitations asymptomatiques lorsque celles-ci persistent au cours des tests non invasifs.
- Les patients à faible risque explorés de manière invasive (exploration électrophysiologique) sont les patients non inductibles, les patients avec période réfractaire antérograde > 270 ms et les patients avec une seule VA.
- Les facteurs électrophysiologiques identifiés comme à risque pour le patient sont les suivants :
 - période réfractaire courte (< 240 ms) ;
 - espace RR en cours de FA induite < 250 ms ;
 - induction de tachycardies réentrantes ;
 - tachycardie réentrante dégénérant en FA ;
 - présence de plusieurs VA.
- L'ablation préventive dans les sous-groupes de patients à risque rythmique est l'attitude actuellement recommandée sous réserve de la prise en compte de la localisation de la voie accessoire.

1 patient présentera une FV [10]. La réduction de 92 % du risque d'événements rythmiques est très significativement en faveur de la RF ($p < 0,001$) [10].

Une cohorte prospective sur une période de 8 ans a été réalisée par Pappone *et al.* [11]. Le critère d'entrée dans l'étude était une EEP d'évaluation avec ou sans RF. Parmi 2 169 patients, 1 001 (550 asymptomatiques) n'ont pas eu d'ablation et 1 168 (206 asymptomatiques) en ont eu une. Dans le groupe sans radiofréquence, une FV était présente dans 1,5 % des cas, tous avaient une PREA VA courte ($p < 0,001$) et une FA induite par une tachycardie réentrante ($p < 0,001$). Dans le groupe traité, le succès de la RF a été obtenu dans 98,5 % des cas mais aucun des patients traités par RF ne développera de FV sur une période de 8 ans. Les facteurs de risque associés à une FV étaient l'absence de RF et une PRE courte ≤ 240 ms [11].

Recommandations des sociétés savantes

Les recommandations nord-américaines ont été clarifiées en 2012 et 2015 (**fig. 2**) [12, 13].

- >>> Classe IIa, niveau d'évidence B :** une exploration électrophysiologique peut être réalisée afin d'évaluer le risque rythmique chez les patients asymptomatiques lorsque l'évaluation non invasive n'apporte pas la solution. Les facteurs de risque suivants sont associés à un plus haut risque rythmique :
- espace RR en cours de FA induite < 250 ms ;
 - induction de tachycardies réentrantes ;
 - tachycardie réentrante dégénérant en FA ;
 - présence de plusieurs VA ;
 - PREA < 240 ms.

Cette approche est valorisée par le fait que le taux de complications de l'ablation est faible dans une série de 2 169 patients traités par radiofréquence (0,09 % à 1 % avec majoritairement des complications locales) [11].

>>> Classe IIa, niveau d'évidence B : l'ablation par radiofréquence est raisonnable chez les patients avec WPW asymptomatiques si l'EEP a identifié des facteurs de risque d'événements graves incluant une FA préexcitée. Cette indication est basée sur une cohorte de 756 patients asymptomatiques suivis pendant 8 ans et parmi lesquels 9 % développent une FA conduite (RR le plus court ≤ 250 ms) et 2 % une FV. En effet, le risque d'arythmies malignes est davantage corrélé avec les propriétés électrophysiologiques de la VA que la présence ou non de symptômes [12]. De plus, les études randomisées ont démontré que l'ablation préventive était significativement efficace, avec des risques faibles dans les sous-groupes à risque définis par l'EEP (0,1 % à 0,9 %) [11].

>>> Classe IIa, niveau d'évidence B : l'ablation par radiofréquence est raisonnable chez les patients avec WPW asymptomatiques dont la profession peut être à risque, comme c'est le cas, par exemple, des pilotes d'avions. En effet, l'ablation atteint un taux de succès proche de 95 %, avec un risque de complications majeures faible [12]. L'attitude est la même pour les sportifs de haut niveau ou sur demande spécifique du patient [12].

>>> Classe IIa, niveau d'évidence B : une attitude observationnelle sans traitement médical ou ablation est préconisée dans les autres cas en l'absence de facteur de gravité, notamment sans facteur de risque identifié à l'EEP.

Éléments de discussion

Si une ablation est envisagée chez des patients asymptomatiques, il faudra

Revue générale

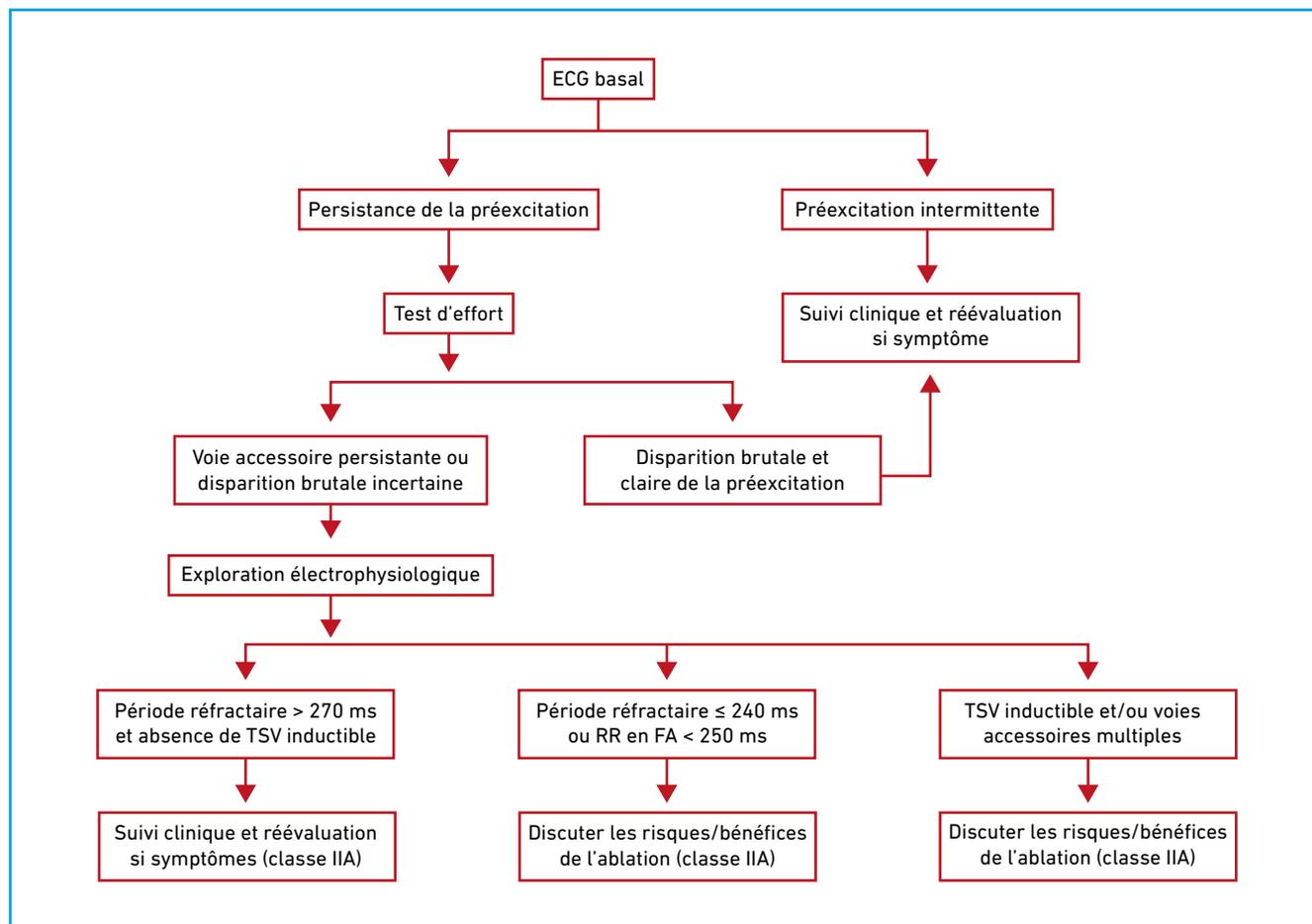


Fig. 2 : Proposition d'arbre décisionnel d'un patient avec préexcitation asymptomatique.

tenir compte de la localisation de la VA et des risques spécifiques associés de la RF, de même que des caractéristiques du patient, afin de ne pas majorer le risque d'effets secondaires [13]. À titre d'exemple, les voies accessoires proches des voies de conduction normales devront faire l'objet d'une attention particulière, notamment chez l'enfant [13]. Une attitude non interventionnelle est plutôt requise, mais si une intervention est préconisée, il faudra privilégier la cryothérapie par rapport à la RF. À l'inverse, des patients avec cardiopathie ou dysfonction ventriculaire gauche se verront proposer plus facilement un geste ablatif du fait du risque plus élevé d'événements graves (classe IIb, niveau d'évidence C) [13]. Un dernier élément, et non des moindres,

est à considérer dans ce domaine particulier d'expertise : il s'agit du niveau d'expérience du centre, en particulier pour les enfants [13]. Un travail récent, basé sur les recommandations des sociétés savantes et la prise en compte des risques inhérents à la localisation et à l'ablation, a été réalisé par Kubaš *et al.* [14]. Ils ont analysé les caractéristiques électrophysiologiques d'une population de 85 patients asymptomatiques, dont 44 auront un test à l'isuprel :

- 48 patients ont été "screenés" comme à risque et l'ablation a été pratiquée chez 41/48 patients de ce sous-groupe (85,4 %) ;
- pour 7 patients, la proximité des voies de conduction a contre-indiqué le geste ;
- 18 patients du groupe à faible risque ont aussi été ablatés (18/37 soit 48,6 %) ;

– enfin, la RF a été pratiquée chez 59/85 patients (69,4 %) avec un succès total dans 92,3 % des cas sans complications [14]. Cette étude confirme la faisabilité d'une attitude invasive régulée par l'expérience du centre et la prise en charge de la localisation de la VA et de ses risques (fig. 2) [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. WELLENS HJ. When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Circulation*, 2005;112:2201-2207.
2. WOLFF L, PARKINSON J, WHITE PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J*, 1930;5: 685-704.
3. COHEN MI, TRIEDMAN J. Guidelines for Management of Asymptomatic

I Revues générales

Insuffisance tricuspide secondaire : quelle quantification ? quels enjeux ?

RÉSUMÉ : L'anatomie de la valve tricuspide doit être analysée lors de toute échocardiographie. L'anneau tricuspide sera mesuré en diastole et en vue apicale 4 cavités.

L'anatomie du ventricule droit, et pas uniquement le TAPSE ou l'onde s', doit être analysée systématiquement.

La fuite tricuspide reste un sujet thérapeutique difficile pour laquelle des innovations se profilent cependant. Nous détaillons ici quelques-uns des points clés à connaître.



E. DONAL, A. GUERIN, E. FLÉCHER
Service de Cardiologie et Maladies vasculaires, CHU de Rennes.
Service de Chirurgie cardio-thoracique et vasculaire, CHU de Rennes.

La régurgitation tricuspide fonctionnelle est une entité mal caractérisée. Son pronostic reste mal connu et son traitement est peu codifié (fig. 1).

L'insuffisance tricuspide va cliniquement rester très longtemps bien tolérée. Ce n'est que lorsque le retentissement de la fuite sur l'oreillette et le ventricule droit (VD) devient important que le patient présente des signes cliniques. Ceux-ci peuvent être aspécifiques (asthénie), mais la surcharge droite avec les

œdèmes, l'ascite et le bas débit sont souvent des signes apparaissant lorsque le retentissement de la fuite est trop sévère pour envisager une correction de la régurgitation.

L'orifice tricuspide doit être systématiquement analysé

La valve tricuspide est d'abord non pas un orifice circulaire mais un orifice semi-lunaire [1-3]. Rappelons que le cœur droit entoure une partie du ventri-



Fig. 1 : Importance de l'échocardiographie transthoracique et de toutes ses incidences pour bien comprendre et appréhender la valve tricuspide. Ici, les vues parasagittales grand axe dirigée vers le ventricule droit, puis petit axe de la base. Mode TM montrant la dilatation ventriculaire droite. Puis, mesure de la vena contracta et de la surface de l'orifice régurgitant en vue apicale 4 cavités.

cule gauche (VG). La valve tricuspide est un complexe comportant :

- le plus souvent trois feuillets valvulaires (antérieur, postérieur, septal). Le feuillet septal est proche du nœud atrio-ventriculaire. Ces cordages attachés au septum en font un acteur particulier des fuites tricuspides secondaires (rôle majeur joué par la cinétique du septum interventriculaire) ;
- des cordages tendineux ;
- trois piliers (plus ou moins bien individualisés), avec les piliers antérieur et postérieur qui sont prédominants et, à la différence de la valve mitrale, des piliers qui donnent des cordages pour leur feuillet valvulaire respectif et pas pour les autres feuillets.

L'insuffisance tricuspide (IT) secondaire (fonctionnelle) paraît relever de deux mécanismes différents (**fig. 2**) :

- la restriction de mobilité des feuillets tricuspides avec traction (“*tenting*”) valvulaire secondaire à une dilatation du ventricule droit ;
- la dilatation isolée de l’anneau secondaire à la dilatation de l’oreillette droite et de la base du ventricule droit [4].

Le vieillissement de la population, les pathologies du cœur gauche, la fibrillation atriale, les pathologies pulmonaires peuvent faire le lit de ces deux types

d’insuffisance tricuspide fonctionnelle par remodelage des cavités cardiaques droites. La caractérisation du remodelage des cavités droites, les déterminants de ces deux types d’IT, leurs conséquences pronostiques respectives sont peu ou pas connues. En outre, l’intérêt et le moment de la prise en charge thérapeutique de ces deux types d’IT restent, comme cela est indiqué dans les recommandations européennes, mal codifiés. On retiendra qu’à côté du remplacement valvulaire tricuspide et de l’annuloplastie (avec un anneau), de nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées : plastie d’agrandissement, déplacement des cordages, bicuspidisation...

Cette régurgitation tricuspide “fonctionnelle” (secondaire) n’est-elle simplement que la conséquence d’autres pathologies cardiovasculaires plus importantes à considérer ou est-elle un élément clé qu’il faut envisager de traiter spécifiquement (et selon quelles modalités et quelles indications) ?

Diagnostic des insuffisances tricuspides

Le diagnostic des insuffisances tricuspides (IT) est souvent réalisé au stade de dysfonction ventriculaire droite en

raison de la bonne tolérance prolongée de la fuite, mais aussi du fait de la possibilité d’avoir une dysfonction VD sévère malgré une fraction d’éjection VD normale et donc faussement rassurante. Les fuites de grade ≥ 2 représenteraient 0,8 % des cas dans la population générale [5] tandis que les fuites de grade ≥ 3 représenteraient environ 10 % des échocardiographies de l’adulte [6]. Les fuites “fonctionnelles” (dites plutôt secondaires) sont majoritaires (75 %) – 15 % à 20 % en préopératoire des valvulopathies du cœur gauche (16 % en cas d’insuffisance mitrale dégénérative) [7] et 19 % en pré-TAVI [8] – et concerneraient 15 à 67 % des patients à 10 ans d’une chirurgie mitrale [9].

La dysfonction VG et la fibrillation atriale sont à la fois des facteurs causaux et d’aggravation de l’IT (**fig. 3**). Les fuites de grade ≥ 2 sont retrouvées chez 35 % des patients en fibrillation isolée et chez 30 % des patients ayant une dysfonction VG isolée. Les fuites primitives (25 %), caractérisées par une atteinte des feuillets ou de l’appareil valvulaire, sont principalement liées aux lésions induites par les sondes de stimulateurs cardiaques (+ 25 % après la pose d’un stimulateur cardiaque) [10]. Les autres causes incluent les lésions traumatiques (traumatisme à cœur fermé, biopsie endomyocardique), les tumeurs carcinoïdes, les endocardites et les pathologies dégénératives de type prolapsus.

L’exploration du cœur droit et de la valve tricuspide a longtemps été essentiellement qualitative. L’échocardiographiste était classiquement plus concentré sur le cœur gauche que sur le cœur droit. De nombreuses publications ont cependant démontré l’intérêt de l’exploration quantitative du cœur droit et de l’insuffisance tricuspide basée sur l’échocardiographie 2D, incluant l’analyse de déformation myocardique, ou encore l’échographie 3D. D’autres techniques d’imagerie, telles que l’angiographie isotopique ou l’IRM cardiaque, ont éga-

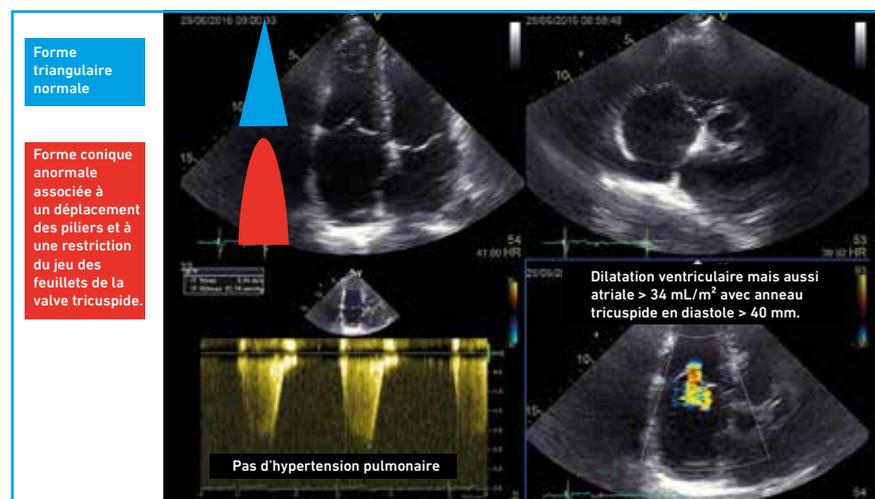


Fig. 2 : Description à partir de l’échocardiographie des mécanismes de la fuite tricuspide.

Revue générale

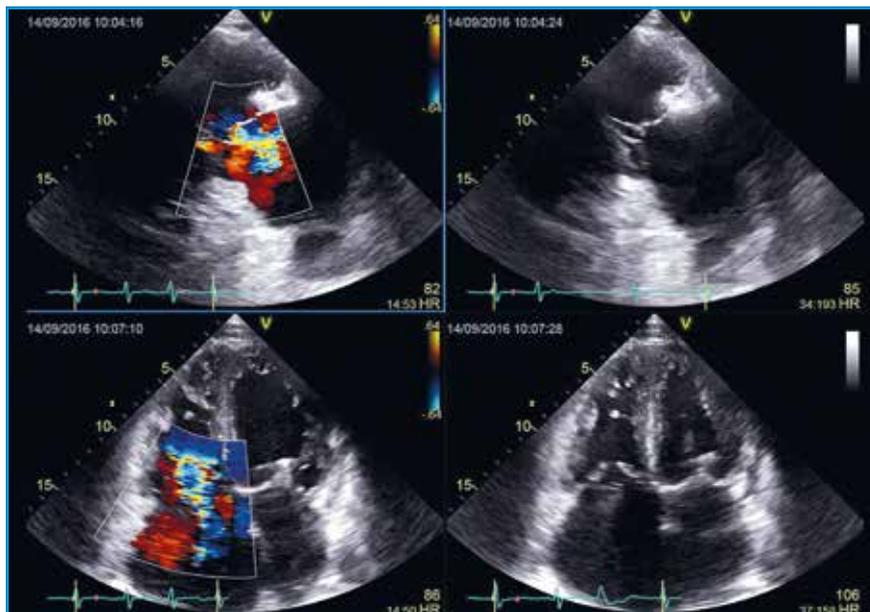


Fig. 3 : Restriction du jeu de la valve tricuspide avec un anneau tricuspide dilaté. La restriction laisse craindre qu'une annuloplastie isolée ne suffise pas à corriger la fuite. D'autres techniques seront nécessaires. Avant de retenir une décision chirurgicale, on aura évalué la fonction ventriculaire droite en échocardiographie (fraction de raccourcissement de surface, *strain* de la paroi libre, accélération de la contraction isovolumentrique...), peut-être aussi en IRM ou en scintigraphie.

lement été utilisées pour l'exploration du VD. Si l'échographie reste la technique de choix, en pratique clinique, il faudra savoir s'aider d'un cathétérisme cardiaque droit (vérifier l'absence d'une hypertension pulmonaire qui contre-indiquerait un geste sur la valve tricuspide), d'une IRM ou d'une gamma-angiographie (pour s'assurer de la dysfonction pas trop sévère de la fonction ventriculaire droite). L'intérêt de ces techniques d'imagerie cardiovasculaire pour l'exploration du cœur droit par rapport à l'échocardiographie n'est pas clairement défini mais, comme souvent lorsque la prise en charge est difficile, l'approche multimodalité semble être de mise.

Valeur pronostique de l'insuffisance tricuspide

Elle a été assez clairement établie. La présence d'une fuite tricuspide sévère est un facteur indépendant de mortalité avec une survie médiane de 2 ans [11]. En cas de valvulopathie gauche,

plusieurs études suggèrent que la dilatation annulaire tricuspide pourrait être le reflet d'une modification structurelle non réversible de l'anneau favorisant l'aggravation ou le développement ultérieur d'une fuite fonctionnelle. Cette hypothèse repose sur les travaux de Dreyfus *et al.* [12] montrant qu'une **annuloplastie préventive en cas de dilatation annulaire** diminue les fuites postopératoires. Ces observations ont été confirmées par une étude randomisée de Benedetto [13] démontrant le bénéfice de l'annuloplastie préventive sur la réduction des fuites postopératoires, le remodelage ventriculaire droit et la symptomatologie chez les patients ayant une IT de grade ≤ 2 et un anneau ≥ 40 mm. Ces notions restent cependant basées sur de petites séries et concernent des IT associées à une pathologie valvulaire du cœur gauche, sans discrimination du mécanisme de l'IT en dehors de la dilatation annulaire.

En cas d'IT isolée, le pronostic a été analysé rétrospectivement à propos de 353 patients, dont 68 avaient des IT

considérées comme sévères selon la méthode PISA (*Proximal isovelocity surface area*). La surface de l'orifice régurgitant ressort comme un marqueur pronostique indépendant de cette étude dont le suivi était de 10 ans [14-16].

Au vu de ces données, il nous est apparu pertinent d'analyser les caractéristiques cliniques et échocardiographiques, ainsi que le pronostic des patients ayant une fuite tricuspide "fonctionnelle" de sévérité moyenne à sévère (grade 2 à 4) secondaire à une atteinte du cœur gauche, en l'absence de valvulopathie significative évolutive ou de dysfonction systolique marquée. Il débute dès lors, sous l'égide de la Filiale d'imagerie cardiovasculaire de la Société Française de Cardiologie, un **observatoire prospectif et pronostique appelé TRAP**. Celui-ci fera appel à une relecture des échocardiographies dans un centre dédié pour homogénéiser la quantification de la fuite, de la fonction ventriculaire droite. Nous espérons ainsi mieux comprendre les tenants et aboutissants de ces régurgitations tricuspides secondaires qui, sans nul doute, justifieront rapidement de nouveaux traitements. La chirurgie d'annuloplastie restrictive reste la référence mais, comme c'est le cas pour la régurgitation mitrale secondaire, ses résultats à long terme ne sont pas toujours en accord avec les attentes.

Des plasties plus complexes et un peu moins codifiées ont été proposées, le remplacement valvulaire tricuspide plutôt par bioprothèse restant d'actualité pour quelques cas difficiles. Il existe également de forts espoirs concernant l'avènement de traitements percutanés. Ainsi, le MitraClip en position tricuspide a été essayé, d'autres approches sont à l'étude et les valves percutanées en position tricuspide devraient se développer dans les mois ou années à venir. Toutes ces nouvelles technologies seront naturellement à évaluer dans le cadre d'essais cliniques.

POINTS FORTS

- Bien regarder le cœur droit dans plusieurs incidences lorsque l'on effectue une échocardiographie.
- Rechercher une modification de la géométrie du ventricule droit (conique plus que triangulaire en vue apicale).
- Regarder le jeu des valves tricuspides : ce jeu est-il restreint ? Y a-t-il 3 ou 4 feuilletts ? L'anneau en diastole et en apical 4 cavités est-il plus large que 40 mm ?
- Ne pas se limiter à l'échocardiographie : un cathétérisme droit après déplétion hydrosodée, une gamma-angiographie VD ou une IRM peuvent être effectués pour s'assurer de la concordance des techniques concernant l'estimation de la fonction VD.
- Autant l'annuloplastie "préventive", lorsque l'anneau est > 40 mm, est recommandée lors d'une chirurgie cardiaque pour une autre raison, autant la chirurgie isolée de la valve tricuspide, dans ses indications et ses résultats, reste débattue et une discussion collégiale demeure indispensable.

tation reduces grade of concomitant mitral and tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014;46:818-824.

9. KWAK JJ, KIM YJ, KIM MK *et al.* Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J*, 2008;155:732-737.
10. PANIAGUA D, ALDRICH HR, LIEBERMAN EH *et al.* Increased prevalence of significant tricuspid regurgitation in patients with transvenous pacemakers leads. *Am J Cardiol*, 1998;82:1130-1132, A9.
11. NATH J, FOSTER E, HEIDENREICH PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:405-409.
12. DREYFUS GD, CORBI PJ, CHAN KM *et al.* Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*, 2005;79:127-132.
13. BENEDETTO U, MELINA G, ANGELONI E *et al.* Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012;143:632-638.
14. TOPILSKY Y, NKOMO VT, VATURY O *et al.* Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014;7:1185-1194.
15. PETERSSON GB, RODRIGUEZ LL, BLACKSTONE EH. Severe tricuspid valve regurgitation is not an innocent finding to be ignored! *JACC Cardiovasc imaging*, 2014;7:1195-1197.
16. O'GARA PT. Additional perspectives on the prognostic significance of tricuspid regurgitation: more lessons from the study of patients with low-flow aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:597-599.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. DREYFUS GD, MARTIN RP, CHAN KM *et al.* Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2331-2336.
2. BOLLING SF. Tricuspid regurgitation after left heart surgery: does it matter? *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2643-2644.
3. GESKE JB, SCANTLEBURY DC, THOMAS JD *et al.* Hemodynamic evaluation of severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:e441.
4. TOPILSKY Y, KHANNA A, LE TOURNEAU T *et al.* Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:314-323.
5. SINGH JP, EVANS JC, LEVY D *et al.* Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 1999;83:897-902.
6. DE MEESTER P, VAN DE BRUAENE A, VOIGT JU *et al.* Outcome and determinants of prognosis in patients undergoing isolated tricuspid valve surgery: retrospective single center analysis. *Int J Cardiol*, 2014;175:333-339.
7. YILMAZ O, SURI RM, DEARANI JA *et al.* Functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve repair for degenerative leaflet prolapse: the case for a selective approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;142:608-13.
8. WILBRING M, TUGTEKIN SM, RITZMANN M *et al.* Transcatheter aortic valve implan-

TARKA® LP

Vérapamil + Trandolapril



L'expérience synergique
monte en puissance

180 mg/2 mg

■ **TARKA® LP 180 mg/2 mg** est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.



240 mg/2 mg

■ **TARKA® LP 240 mg/2 mg** est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, et chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.



240 mg/4 mg

■ **TARKA® LP 240 mg/4 mg** est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Pour une information complète sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>