

■ Billet du mois

ESC 2017 : la déferlante

“Rare et merveilleux n’étonnent pas plus d’une semaine.”

~ Proverbe amharique



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Cela a été un événement qui était devenu inhabituel pour les cardiologues : un moment majeur, riche et dense que le congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2017 qui s’est tenu à Barcelone du 26 au 30 août.

Pourquoi ? Parce qu’ont été présentés les résultats d’un grand nombre d’études qui vont faire évoluer les pratiques à court et moyen terme mais, plus encore, les réflexions et les voies de recherche en cardiologie. Ainsi, à peine un résultat d’étude était-il présenté, ouvrant des perspectives et des réflexions majeures, qu’un autre arrivait, tout aussi porteur de messages, de réponses mais aussi d’interrogations.

Impossible en quelques jours, voire semaines, pour quelque cardiologue que ce soit de prendre en compte toute la richesse de ces informations, et donc impossible d’en rendre compte de manière exhaustive. Aussi, dans ce billet, comme dans ceux des mois à venir (ce congrès justifiant plusieurs articles), nous ne rapporterons chaque fois que les données d’une (ou de quelques-unes) des études phare présentées, en les situant dans leur contexte et en envisageant les perspectives désormais ouvertes, et ce tant pour la pratique que pour la réflexion. L’approche privilégiée est celle de la réflexion primant sur les données brutes et les chiffres, qui ne seront pas omis pour autant. Enfin, cette réflexion, comme il est de nature dans un billet éditorial, ne reflète que l’opinion de son auteur et ne peut donc rendre compte des multiples aspects des domaines complexes abordés.

Dans ce premier billet, le thème abordé sera celui du LDL-cholestérol au prisme des apports de l’étude REVEAL HPS3 (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification – Heart Protection Study 3*) dénommée REVEAL par simplicité.

■ Trois nouvelles voies thérapeutiques

Avant d’aborder l’étude REVEAL proprement dite et de la situer dans sa problématique spécifique, il paraît utile, afin d’illustrer un des apports importants du congrès de l’ESC de 2017, de situer cette étude dans une perspective plus globale.

Billet du mois

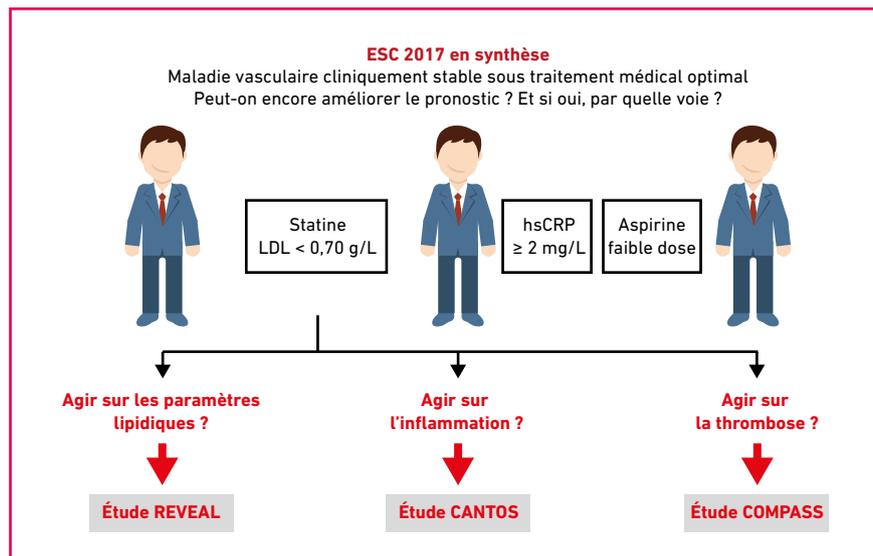


Fig. 1.

En effet, lors de ce congrès, les résultats de trois études majeures, qui ont tenté de répondre à une même question, ont été présentés : chez un patient cliniquement stable, ayant une maladie vasculaire et recevant déjà les traitements jugés optimaux selon les recommandations, est-il encore possible d'améliorer le pronostic ? Et si oui, par quelles voies thérapeutiques ?

Les résultats de ces trois études ont répondu par l'affirmative à la première question et cela en agissant sur trois voies thérapeutiques différentes (fig. 1).

● **La première voie est celle qui consiste à agir sur le LDL, ou plus exactement sur l'apoB**

C'est ce qu'a montré l'étude REVEAL : diminuer encore plus le LDL, s'il s'agit bien du LDL-cholestérol en cause dans la genèse de l'athéromatose et de ses complications, permet de diminuer plus encore le risque coronarien, de façon proportionnelle à la baisse obtenue de ce LDL-cholestérol.

L'étude REVEAL et les études sur le thème du LDL présentées à l'ESC ont ainsi apporté plusieurs messages :

- elles permettent de formuler des hypothèses fortement plausibles expliquant les échecs des études jusqu'ici effectuées avec les autres inhibiteurs de la CETP ;
- elles complètent les résultats d'études comme FOURIER et IMPROVE IT, montrant toutes que plus le LDL-cholestérol est bas, meilleur sera le pronostic, et ce même si le LDL-cholestérol initial est déjà bas et même nettement inférieur aux seuils et cibles proposés dans certaines recommandations ;
- elles incitent à une réflexion sur la valeur pronostique et mécanistique du LDL dosé dans le plasma.

De façon plus tranchée, il est possible de dire que REVEAL et les données complémentaires présentées à l'ESC permettent de lever les doutes suscités par les résultats de l'étude ACCELERATE, étude dans laquelle une diminution de 37 % du LDL n'avait été associée à aucun bénéfice clinique. Au terme de ces sessions 2017 et des publications récentes, **il ne fait plus de doute que le LDL-cholestérol doit être reconnu comme un authentique facteur de risque sur lequel il est nécessaire d'agir afin de l'amener à la valeur la plus basse possible.**

Dorénavant, souhaitons que l'écume de la contestation soulevée par les

sceptiques du cholestérol puisse être emportée par une vague irréversible, les renvoyant à l'impasse de leur communication émotionnelle teintée de pseudo-scientificité...

● **La deuxième voie est celle de la thrombose**

Jusqu'ici, les bénéfices reconnus dans la voie de la thrombose étaient ceux résultant d'une inhibition de l'activation plaquettaire, et donc d'une modulation de l'hémostase primaire. La voie de la coagulation était pressentie comme bénéfique, mais sa modulation par des AVK exposait à un risque hémorragique excessif rendant cette voie thérapeutique réthoratoire à emprunter.

L'étude COMPASS, en montrant que l'association d'un anticoagulant oral direct à faible dose (le rivaroxaban à 2,5 mg 2 fois par jour) à une faible dose d'aspirine permet d'obtenir un bénéfice clinique net par rapport à l'aspirine seule, va certainement contribuer à changer la pratique. Le pari, gagné par cette étude, a été d'évaluer un traitement efficace contre l'activation de la thrombine mais à dose suffisamment réduite pour minimiser le surrisque hémorragique, ce qui a permis d'obtenir un bénéfice clinique net. Le pari, à gagner par les médecins, sera, d'une part, celui d'utiliser cette stratégie mais, d'autre part et plus encore, de l'utiliser à bon escient, c'est-à-dire chez des patients stables mais à risque ischémique élevé et à risque hémorragique acceptable.

● **La troisième est celle qui consiste à agir sur l'inflammation**

Ici, il s'agit d'une première. En effet, pour la première fois, après plusieurs échecs, il est démontré dans l'étude CANTOS qu'un traitement ayant un effet anti-inflammatoire exclusif peut réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. La molécule évaluée est un anticorps monoclonal antagoniste des effets de l'interleukine-1-bêta, le cana-

kinumab. Cette étude et le traitement utilisé ont certes des limites : l'ampleur du bénéfice est faible, la puissance de l'étude modérée, les patients inclus avaient une hsCRP élevée et, surtout, la molécule utilisée a un prix qui rend illusoire son utilisation en routine. Mais, ça y est, la brèche est ouverte et une nouvelle voie prometteuse s'annonce.

Deux essais évaluant des anti-inflammatoires moins onéreux que le canakinumab sont d'ailleurs en cours.

Ainsi, l'effet du méthotrexate est évalué dans l'étude CIRT et celui de la colchicine dans l'étude LoDoCo. Nul ne peut dire si ces études seront des succès qui modifieront la pratique. Une chose est sûre cependant : les différents vecteurs de l'inflammation vont maintenant faire l'objet de recherches visant à développer des moyens de les combattre pour améliorer le pronostic cardiovasculaire, voire plus, puisque dans l'étude CANTOS il a été mis en évidence une diminution significative de l'apparition et de la mortalité par cancer du poumon. Effet réel ou hasard statistique ?

Mais revenons au présent, au LDL-cholestérol et à l'étude REVEAL.

REVEAL et les études complémentaires de l'ESC 2017

1. Les paradoxes préalables à l'étude REVEAL

Le rôle du LDL-cholestérol dans la survenue de la maladie athérotrombotique et de ses complications est contesté par plusieurs écoles adoptant des approches diverses parmi lesquelles trois sont exposées ci-après.

● **La première approche, la plus médiatique, est celle des tenants de "la théorie du complot"**, celle de la communication émotionnelle, dont l'argument peut se résumer à trois allégations : "Le cholestérol, c'est bon et nécessaire pour

la santé", "L'industrie pharmaceutique corrompt et ment, n'ayant que le profit pour objectif", "Les médecins sont corrompus et donc trichent et mentent".

Ses tenants ont comme argument essentiel que la nocivité du cholestérol a été essentiellement mise en avant par l'industrie pharmaceutique, les groupes de pression académiques, voire l'industrie agroalimentaire, pour asseoir leur puissance et leur rentabilité. Dès lors, tout message provenant de leurs instances ou d'une personne ayant un lien quelconque avec une de ces instances est faux, maquillé, trompeur, pervers... Les militants de cette cause adoptent alors une démarche pseudo-scientifique pour valider leur thèse : si la science repose sur un doute permanent, des remises en cause, un questionnement, la formulation d'hypothèses, l'évaluation de la valeur de celles-ci... les militants anticholestérol eux ne doutent pas : tout est faux dans l'hypothèse lipidique et la meilleure preuve en est que les "scientifiques" ont des conflits d'intérêts. Ces militants s'attachent donc, avec les arguments parfois les plus triviaux (sinon grossiers), à démontrer que tout est faux dans l'hypothèse lipidique, que le cholestérol c'est bon pour la vie, qu'il est dangereux de l'abaisser et que les traitements ayant cet effet sont nocifs.

● **La deuxième école a une assise légitime et a triomphé en 2013, avec les recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies.** Les tenants de cette école ont pris acte des faits suivants, antérieurs à 2013 et qui légitimaient leur assise :
– seules les statines avaient alors démontré qu'elles pouvaient réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs, et ce quel que soit le niveau de départ du LDL-cholestérol et quel que soit le niveau du LDL-cholestérol sous traitement ;
– le bénéfice clinique des statines est proportionnel à la dose utilisée, qui se traduit par l'intensité de la diminution du LDL-cholestérol ;

– les autres traitements hypolipémiants n'avaient soit pas démontré apporter un bénéfice clinique, soit pouvaient apporter un bénéfice clinique, c'est-à-dire une réduction du risque d'événements CV, mais modeste et associé à un risque d'effets secondaires ne permettant pas d'obtenir un bénéfice clinique net. De ce fait, le traitement des dyslipidémies pouvait se résumer à proposer une statine à des patients à risque cardiovasculaire élevé, indépendamment des taux de LDL-cholestérol ; la dose de statine à proposer étant d'autant plus forte que le risque CV est élevé.

● **La troisième école, complémentaire de la précédente, avait pris acte de quelques paradoxes** pouvant et devant, en l'état des connaissances, faire émettre des doutes raisonnables sur la valeur de l'hypothèse lipidique. Le premier paradoxe résultait de l'étude ILLUMINATE : dans cette étude, le torcétrapib, un inhibiteur de la CETP, permet de diminuer le LDL de 25 % mais augmente significativement le risque de mortalité totale et le risque d'événements CV majeurs. Cet effet a été rapporté à une action toxique spécifique de la molécule utilisée permettant d'atténuer le paradoxe observé. Mais, en 2016, dans l'étude ACCELERATE, un autre inhibiteur de la CETP, l'évacétrapib, permet une diminution de 37 % du LDL et n'apporte aucun bénéfice clinique au terme d'un suivi de 26 mois chez 12 092 patients ayant totalisé 1 363 événements CV majeurs ; l'étude ne manquait donc pas de puissance. Cet essai, par le paradoxe qu'il dégage, était donc une étude majeure pouvant et devant remettre en cause à elle seule l'hypothèse lipidique. Les données présentées à l'ESC 2017 et publiées concomitamment ont permis d'expliquer ce paradoxe et de renforcer le bien-fondé de l'hypothèse lipidique.

2. L'étude REVEAL : méthode et résultats

L'étude REVEAL est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double

Billet du mois

aveugle contre placebo en prévention CV secondaire chez 30 449 patients recevant tous de l'atorvastatine. Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 50 ans et avoir un antécédent d'infarctus du myocarde, une maladie cérébrovasculaire, une maladie artérielle périphérique ou un diabète et une maladie coronaire symptomatique. Le traitement évalué a été un inhibiteur de la CETP, l'anacétrapib à 100 mg par jour.

Le critère primaire était composé des décès coronaires, des infarctus du myocarde non fatals et des revascularisations coronaires.

À leur inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans, 84 % étaient des hommes, 88 % avaient une maladie coronaire, 22 % une maladie cérébrovasculaire et 37 % avaient un diabète. À l'inclusion, les patients étant sous atorvastatine depuis au moins 8 semaines, le LDL était en moyenne à 0,61 g/L, le HDL à 0,40 g/L et les triglycérides à 0,92 g/L.

À la moitié de l'essai, sous anacétrapib par rapport au placebo, le HDL avait augmenté de 104 %, le LDL calculé par la formule de Friedewald ou dosé par méthode directe avait baissé de 41 %, le LDL mesuré par bêta-quantification avait baissé de 17 % et l'apoB avait diminué de 18 %.

Au terme d'un suivi moyen de 4,1 ans, il y a eu une réduction significative, de 9 % en valeur relative, des événements du critère primaire dans le groupe sous anacétrapib par rapport au groupe contrôle (1640 événements, 10,8 % vs 1803 événements, 11,8 % ; RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,85-0,97 ; p = 0,004). La diminution du risque d'événements n'est apparue qu'au-delà de la deuxième année de suivi moyen.

Il y a eu une réduction significative des infarctus du myocarde (RR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,96 ; p = 0,007) et des revascularisations coronaires (RR : 0,90 ;

IC 95 % : 0,83-0,97 ; p = 0,01), sans effet significatif sur les AVC (RR : 0,99 ; IC 95 % : 0,87-1,12), les décès CV (3,4 % sous anacétrapib vs 3,7 % sous placebo ; p = 0,17) et sur la mortalité totale (7,4 % vs 7,6 % ; p = 0,46).

3. Une étude en randomisation mendélienne en complément : essentielle

La veille de la présentation des résultats de l'étude REVEAL, Brian Ference a présenté un travail un peu complexe. Il s'agit d'une analyse faite en randomisation mendélienne à partir des données de 102 837 patients issus de 14 cohortes suivies plusieurs années et ayant eu 13 821 événements CV majeurs. Pour juger de la validité des hypothèses soulevées par ce travail, l'auteur a effectué une étude dite de confirmation à partir d'une méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 189 539 patients et totalisé 62 240 événements coronaires.

Les grands principes de ce travail ont été d'évaluer si, pour une variation donnée d'un paramètre lipidique (par exemple, 1 mmol/L de LDL), il y a une corrélation avec la survenue d'un événement CV majeur et de faire en sorte que cette différence de valeurs de paramètres lipidiques entre deux groupes comparés soit due à des variants génétiques encodant pour les enzymes ou protéines impliquées dans le mécanisme d'action des hypolipémiants disponibles (HMGCRC pour les statines, PCSK9, protéine de Niemann-Pick-C1L1 pour l'ézétimibe et CETP). Ainsi, par exemple, si un inhibiteur de la CETP diminue le LDL, les patients ayant génétiquement une plus faible activité de leur CETP auront une valeur plasmatique plus basse de LDL que ceux ayant génétiquement une activité plus élevée de leur CETP. L'hypothèse de travail est qu'une différence donnée de valeur d'un paramètre lipidique dans une population, différence expliquée par une variation génétique conférant un effet proche de celui obtenu avec un traitement spéci-

fique, sera associée à une variation du risque CV devant reproduire ce qui est attendu du traitement.

Les conclusions résumées de ce travail sont les suivantes :

- la réduction du risque d'événements CV majeurs pour une unité de LDL ou d'apoB en moins est la même, que cette diminution soit liée aux variants génétiques de la CETP, de l'HMGCRC, de la PCSK9 ou de la NP-C1L1 ;

- quand le score génétique pour l'HMGCRC est en dessous de la valeur médiane (simulant le fait de ne pas recevoir de statine), le score génétique pour la CETP, qui simule le fait de recevoir un inhibiteur de la CETP, est associé à une augmentation du HDL et à une diminution du LDL et de l'apoB qui sont corrélées à un risque moindre d'événements CV majeurs ;

- quand le score génétique pour l'HMGCRC est au-dessus de la valeur médiane (simulant le fait de recevoir une statine), le score génétique pour la CETP (qui simule le fait de recevoir un inhibiteur de la CETP) est associé à une augmentation du HDL et à une diminution du LDL qui ne sont plus corrélées à un risque moindre d'événements CV majeurs alors qu'il persiste une corrélation entre la diminution de l'apoB observée et le risque moindre d'événements CV majeurs ;

- ces données sont corroborées par celles des essais cliniques : lorsqu'un inhibiteur de la CETP est associé à une statine, il n'y a pas de corrélation entre la baisse du LDL obtenue sous inhibiteur de la CETP et le risque d'événement CV majeur.

Les auteurs en concluent donc que cette recherche génétique indique que :

- le bénéfice de la diminution du LDL est déterminé par la diminution des particules de LDL plutôt que par le contenu en cholestérol porté par ces particules. Toute particule de LDL a une particule d'apoB ; aussi l'apoB est un bon reflet de la mesure des particules de LDL. Il serait donc plus adapté, pour connaître

le risque CV et l'effet d'un traitement, de mesurer l'apoB plutôt que le LDL ;
– les statines modifient le bénéfice clinique potentiel des inhibiteurs de la CETP, qui pourraient donc avoir une place en thérapeutique chez les patients ne recevant pas de statine.

4. Une analyse complémentaire de l'étude FOURIER

Dans l'étude FOURIER, dont les résultats ont été présentés et publiés en mars 2017, un antagoniste des PCSK9, l'évolocumab, permet de réduire le risque d'événements CV majeurs chez des patients en prévention CV secondaire recevant une statine. À l'inclusion, les patients avaient un LDL-cholestérol en moyenne à 0,92 g/L qui a été abaissé de 59 % sous traitement, amenant la valeur du LDL à 0,30 g/L en moyenne (0,78 mmol/L). Une étude complémentaire de l'étude FOURIER, dénommée EBBINGHAUS, avait par ailleurs montré que même à des valeurs très basses de LDL-cholestérol, il n'y a pas d'altération des fonctions cognitives.

Lors de l'ESC 2017, une analyse complémentaire de l'étude FOURIER a été présentée évaluant l'incidence des événements CV majeurs en fonction des taux de LDL atteints sous traitement dans 5 groupes comparés selon leur valeur de LDL-cholestérol : inférieur à 0,5 mmol/L (donc inférieur à... 0,19 g/L !!!) chez 2 669 patients (groupe 1), LDL-cholestérol compris entre 0,5 et 1,3 mmol/L (0,20 et 0,50 g/L) chez 8 003 patients (groupe 2), entre 1,4 et 1,8 mmol/L (0,51 et 0,69 g/L) chez 3 444 patients (groupe 3), entre 1,9 et 2,6 mmol/L (0,70 et 1 g/L) chez 7 471 patients (groupe 4) et supérieur à 2,6 mmol/L (1 g/L) chez 4 395 patients (groupe 5).

En prenant comme référence le groupe 5, le risque relatif d'événements CV majeurs était plus faible dans les autres groupes et de façon significativement proportionnelle à la diminution du LDL-cholestérol (groupe 4 : HR : 0,97 ;

IC 95 % : 0,86-1,09 ; groupe 3 : HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,82-1,09 ; groupe 2 : HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,76-0,96 et groupe 1 : HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,64-0,90).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes d'incidences d'altération des fonctions cognitives, de cancer, d'AVC hémorragiques, de cataractes, de nouveaux diabètes, d'altération des fonctions hépatiques ou rénales et de décès non CV.

5. Étude ORION-1 à 1 an

Les résultats de l'étude ORION-1 avec un recul d'un an ont aussi été présentés à l'ESC 2017. Cette étude avait comme objectif d'évaluer les effets lipidiques d'une molécule particulière, l'inclisiran, molécule inhibant la synthèse hépatique de la PCSK9 en agissant sur l'ARN-messager codant pour cette protéine.

Dans cet essai ayant enrôlé 501 patients, le traitement, injectable, était évalué contre placebo avec deux schémas de doses : une seule injection initiale (200 mg ou 300 mg ou 500 mg) ou deux injections séparées de 90 jours (100 mg ou 200 mg ou 300 mg).

À 1 an, chez les patients n'ayant eu qu'une seule dose, par rapport au placebo et à la valeur de base, le LDL-cholestérol était encore moindre de 31,6 % chez les patients ayant eu la dose initiale de 200 mg, de 38,1 % chez ceux ayant eu la dose de 300 mg et de 39,8 % chez ceux ayant eu la dose de 500 mg. Chez les patients ayant eu deux injections à 90 jours d'écart, par rapport à l'état de base et au groupe placebo, le LDL-cholestérol à 1 an était encore plus bas de 31 % chez ceux ayant eu la dose de 100 mg, de 41,1 % chez ceux ayant eu la dose de 200 mg et de 46,8 % chez ceux ayant eu la dose de 300 mg.

Il a été calculé que la remontée du LDL-cholestérol après une première injection est de 2 à 3 % par mois en moyenne et que les patients ayant eu les deux injections de

300 mg d'inclisiran séparées de 90 jours ont eu, sur l'année, en moyenne leur LDL-cholestérol abaissé de plus de 50 %.

Les auteurs de l'étude ont conclu leur présentation en indiquant qu'une étude dénommée ORION-4 va débiter afin d'évaluer l'effet de l'inclisiran sur le risque cardiovasculaire. Elle devrait enrôler 15 000 patients.

L'explication du paradoxe des études antérieures conduites avec des inhibiteurs de la CETP

1. La surprise

L'étude REVEAL a un résultat "positif" – ce que beaucoup d'observateurs et spécialistes du domaine n'attendaient pas – qui constitue donc une réelle surprise. Ce résultat et les analyses complémentaires, notamment l'étude en randomisation mendélienne, apportent des enseignements nouveaux dans le domaine de la prise en charge des lipides et de la prévention CV.

La surprise principale vient du fait que cette étude montre, pour la première fois et après 3 échecs d'autres molécules de cette classe thérapeutique, qu'un inhibiteur de la CETP peut apporter un bénéfice clinique. Les trois échecs ont été les suivants :

- celui du torcétrapib dans l'étude ILLUMINATE, publiée en 2007 : cet essai avait dû être arrêté avant son terme après qu'il fut constaté une augmentation de mortalité totale (HR : 1,58 ; IC 95 % : 1,14-2,19 ; p = 0,006) et des événements CV majeurs (HR : 1,25 ; IC 95 % : 1,09-1,44 ; p = 0,001), et ce alors que la molécule avait diminué le LDL de 25 % et augmenté le HDL de 72 % ;
- celui du dalcétrapib, dans l'étude Dal-OUTCOMES, publiée en 2012 : cet essai avait été arrêté avant son terme pour futilité au terme de 31 mois de suivi, car aucun effet clinique n'était apparu sous dalcétrapib, alors que 1 135 événements CV

Billet du mois

furent survenus et alors que la molécule avait augmenté le HDL d'environ 30 %, sans modifier les taux de LDL ;

– celui de l'évacétrapib, dans l'étude ACCELERATE, publiée en 2017 : cet essai a aussi été arrêté avant son terme pour futilité au terme de 26 mois de suivi, car aucun effet clinique n'était apparu sous évacétrapib, alors que 1 363 événements CV furent survenus et alors que la molécule avait augmenté le HDL de 130 % et diminué le LDL de 37 %.

2. Alors, pourquoi REVEAL est-elle positive ?

Il y a trois hypothèses principales pour expliquer le bénéfice clinique enregistré dans l'étude REVEAL.

● **La première hypothèse est celle de l'augmentation du HDL-cholestérol.** C'est l'explication qui serait conforme aux supports du développement de la classe des inhibiteurs de la CETP, molécules ayant comme objectif de diminuer le risque CV en augmentant le HDL-cholestérol. Lors de l'ESC, le commentateur de l'étude a jugé que cette hypothèse ne pouvait être complètement exclue. Pourtant, il est maintenant démontré qu'il existe un aspect de courbe en J dans la relation entre le HDL et le pronostic, notamment CV, et une étude en cours de publication dans l'*European Heart Journal* va venir renforcer les données fournies par l'étude CANHEART publiée en fin d'année 2016 et qui avait démontré cette relation en courbe en J. Pour

le commentateur de l'étude REVEAL, les patients inclus avaient un HDL en moyenne à 0,40 g/L et donc un doublement de cette valeur fait que la moitié des patients ont pu quitter la zone de HDL très bas pour se situer dans la zone de HDL intermédiaire associée au meilleur pronostic.

L'hypothèse HDL paraît toutefois peu probable pour plusieurs raisons. La principale est que, dans l'analyse en sous-groupe conduite à partir des patients de l'étude REVEAL, le bénéfice clinique est exactement le même, que les patients à l'inclusion aient eu un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L, compris entre 0,35 et 0,42 g/L ou supérieur à 0,42 g/L (fig. 2). Ainsi, d'après les données épidémiologiques nouvelles, un HDL supérieur à 0,8 g/L est associé à un mauvais pronostic or, chez les patients dont le HDL de départ était supérieur à 0,42 g/L dans l'étude REVEAL, il a augmenté en valeur absolue de 0,48 g/L et la réduction relative du risque d'événements coronaires a été la même que chez les patients ayant un HDL inférieur à 0,35 g/L et chez lesquels le HDL a augmenté en moyenne de 0,38 g/L.

● **La deuxième hypothèse est celle de la diminution calculée du LDL,** mais comme la diminution du LDL a été importante et que le bénéfice clinique est faible, il faut un facteur explicatif à ce paradoxe. Cette hypothèse suppose donc que l'effet bénéfique de l'anacétrapib a été minimisé par un ou des effets adverses de la molécule.

Ainsi, la baisse du LDL a été calculée comme étant de 41 % mais l'ampleur du bénéfice est faible (- 9 % d'événements, avec toutefois un intervalle de confiance allant de 7 à 15 %) et n'apparaît que tardivement (après au moins 2 ans) (fig. 3). Cela n'apparaît a priori pas concordant avec l'ensemble des données jusqu'ici disponibles établissant une corrélation linéaire entre baisse du LDL et ampleur du bénéfice clinique. Mais force est de constater que :

- si l'ampleur relative de la diminution du LDL est importante (- 41 %), le LDL de départ étant bas, la baisse absolue du LDL est donc faible avec une diminution absolue de 0,67 mmol/L ;
- la droite de régression corrélant baisse des événements CV et baisse du LDL repose sur une variation absolue (et non relative) du LDL faisant que pour toute diminution de 1 mmol/L du LDL, le risque CV diminue de 20 à 22 % selon l'événement CV pris en compte.

De ce fait, le bénéfice relatif dans l'étude REVEAL aurait dû être de l'ordre de 13 à 15 % de diminution des événements coronaires. Il est moindre mais la valeur de l'intervalle de confiance du résultat obtenu n'exclut pas qu'il puisse y avoir concordance entre la baisse du LDL obtenue et la diminution des événements CV.

En retenant un effet certes lié à la diminution du LDL mais un effet incomplet, il peut donc être argué que ce bénéfice escompté a été atténué par un effet spécifique de la molécule. Et effet adverse il y a eu puisqu'en fin d'essai, chez les patients

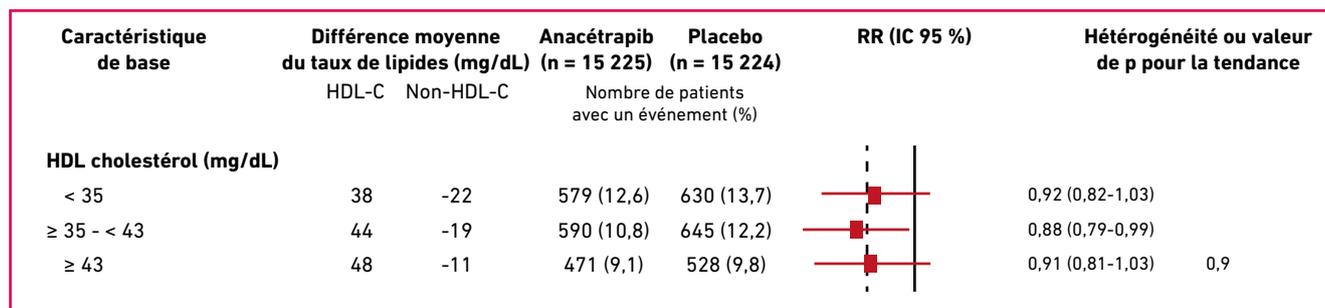


Fig. 2 : Étude REVEAL HPS 3 : résultats sur le critère primaire en fonction du taux de HDL à l'inclusion.

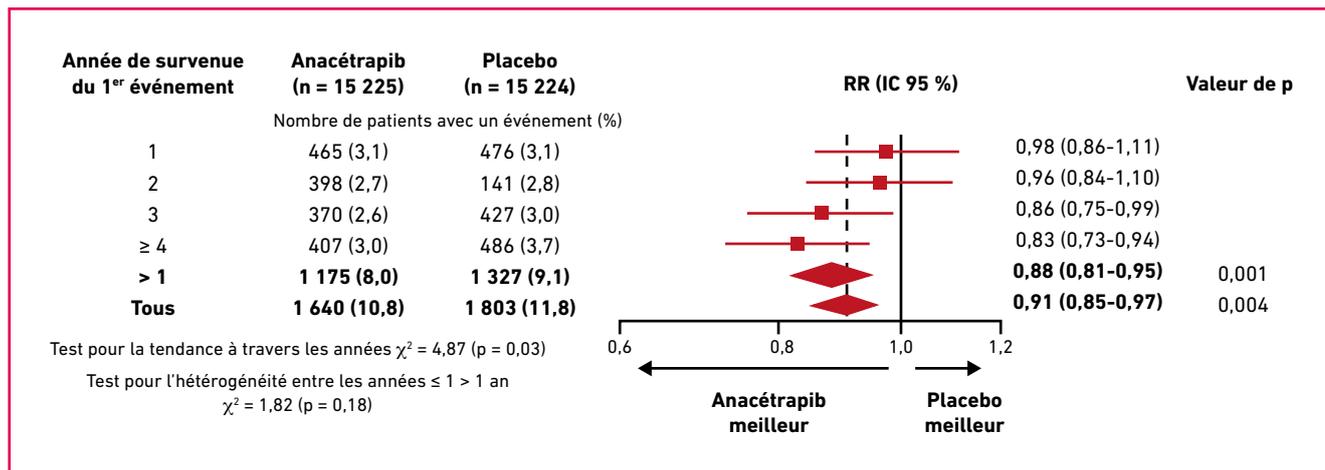


Fig. 3 : Étude REVEAL HPS3 : résultats sur le critère primaire en fonction de la durée du suivi.

traités par anacétrapib par rapport aux patients sous placebo, il y a une élévation modérée mais significative de la pression artérielle, de 0,7 mmHg pour la pression artérielle systolique ($p = 0,002$ pour la différence avec le groupe placebo) et de 0,3 mmHg pour la pression artérielle diastolique ($p = 0,04$ pour la différence avec le groupe placebo). Cela avait déjà été constaté dans l'étude ACCELERATE, sous évacétrapib.

Cependant, d'après les analyses complémentaires des auteurs de l'étude, une telle différence de pression artérielle à elle seule ne peut rendre compte d'un effet clinique moindre que prévu, et ce d'autant que chez les patients traités par anacétrapib, il y a eu moins de survenue de diabète que sous placebo.

● **La troisième hypothèse est probablement la plus plausible** et en tout cas la plus riche d'enseignements : le LDL dosé par les méthodes usuelles est sous-estimé lorsqu'un patient reçoit de l'anacétrapib.

3. Le problème du LDL dosé

C'est aussi une surprise de cette étude, mais une surprise majeure et qui peut permettre d'expliquer le paradoxe d'un résultat d'ampleur faible et de l'échec de l'évacétrapib dans l'étude ACCELERATE.

Ainsi, une donnée était quasiment passée inaperçue bien qu'ayant fait l'objet d'au moins deux publications en 2012 et 2013 : l'anacétrapib modifie la composition des particules de LDL plasmatique et la méthode de calcul du LDL par la formule de Friedewald ou par dosage direct en sous-estime la valeur chez les patients recevant à la fois l'anacétrapib et une statine.

Comme la valeur du LDL est sous-estimée sous anacétrapib, lorsqu'elle est calculée par la formule de Friedewald ou mesurée par méthode directe, la baisse du LDL sous anacétrapib par rapport au groupe placebo apparaît donc plus ample que ce qu'elle est réellement. Ainsi, par ces méthodes, la diminution du LDL a été estimée à 41 %, faisant envisager un bénéfice ample du traitement. Or, en utilisant la méthode de référence de dosage du LDL, la bêta-quantification, dans un sous-groupe de 2 000 patients, il a pu être calculé que la diminution réelle du LDL-cholestérol n'est que de 17 % sous anacétrapib. Cette baisse est corrélée à celle de l'apoB et à celle du non-HDL. Surtout, elle est corrélée à la diminution relative du risque obtenue sur les événements coronariens, diminution faible en ampleur. Ce deuxième élément peut aussi expliquer pour partie pourquoi l'étude avec l'évacétrapib a été "négative" : dans la publication,

un tableau révèle que, si la baisse du LDL évaluée par méthode usuelle a été de 37 %, celle de l'apoB n'a été que de 18,2 %.

Les termes "LDL" et "LDL-cholestérol" sont, souvent et par simplification, utilisés de façon interchangeable, mais de façon incorrecte. Le "LDL", lipoprotéine, comprend des particules de taille variable contenant des proportions variées de cholestérol, de triglycérides, de phospholipides, de protéines et d'autres substances lipidiques solubles. Le "LDL-cholestérol", lui, est la masse de cholestérol contenue dans les particules de LDL, reflétée par les taux d'apoB. C'est celui-ci qui est impliqué dans l'athérosclérose, c'est le "LDL toxique".

La méthode de référence pour doser le LDL-cholestérol (donc le LDL "toxique", réel facteur de risque) est la bêta-quantification : cette technique commence par une ultracentrifugation du sérum ou du plasma afin de séparer un surnageant – qui comprend des VLDL et des chylomicrons – d'une partie sous-jacente comprenant le LDL et le HDL. Le cholestérol est mesuré dans ce deuxième élément pour fournir la somme du LDL et du HDL-cholestérol, puis les particules de LDL sont précipitées dans cet élément et le HDL est mesuré dans le nouveau surnageant. Le LDL-cholestérol

Billet du mois

est alors calculé par la mesure du cholestérol sous-jacent minorée du HDL-cholestérol. Le LDL-cholestérol mesuré par bêta-quantification comprend le cholestérol des lipoprotéines de densité intermédiaire (les IDL : 1,006-1,019 kg/L) et le cholestérol de la lipoprotéine (a) (Lp [a]). Des remnants VLDL peuvent aussi être mis en évidence dans la zone de densité intermédiaire (1,006-1,019 kg/L).

La bêta-quantification n'est pas utilisée en routine car elle est complexe, onéreuse et longue. Le LDL-cholestérol est donc le plus souvent évalué par la formule de Friedewald qui comporte de nombreuses limites (de moins en moins fiable à mesure que la valeur des triglycérides augmente, prenant en compte toutes les erreurs de mesure possibles du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides.) ou par des méthodes dites directes car ne nécessitant pas une ultracentrifugation et/ou une manipulation directe et manuelle des prélèvements. Ces méthodes (telle la méthode Genzyme), d'une part, ont des limites – ainsi, du VLDL peut être retenu dans les fractions de LDL chez les patients ayant une élévation des triglycérides pouvant entraîner des erreurs de mesure allant de 5 à 12,5 %, de même, aucune IDL et seulement 75 % de la Lp (a) sont retenues dans les fractions de LDL – et, d'autre part, constituent une approximation du taux réel de LDL-cholestérol. Surtout, cette corrélation peut ne plus être bonne chez les patients recevant un inhibiteur de la CETP et une statine. **Chez ces patients, la méthode de dosage directe du LDL ne rend pas compte de façon correcte du LDL des apoB.**

Les auteurs de l'étude REVEAL ont montré que la diminution du risque CV de 9 % observée dans l'étude est corrélée à la diminution du non-HDL-cholestérol (de 18 %), conforme à ce que permettent de prédire les analyses de régression faites chez des patients sous statine. On en déduit qu'elle est corrélée à la diminution de l'apoB. Ces données sont dès lors concordantes et complémentaires

de celles fournies par l'analyse en randomisation mendélienne de Brian Ference qui indiquent que c'est la réduction du nombre de lipoprotéines contenant de l'apoB (LDL, remnants et Lp [a]) qui prédit la réduction du risque plutôt que la réduction du LDL en elle-même.

Il devient aussi possible de comprendre qu'une aussi faible diminution du LDL-cholestérol soit associée à un bénéfice qui est faible et n'apparaît que tardivement. Dans les études avec les statines, le bénéfice clinique est apparu d'autant plus précocement que la diminution du LDL était importante et/ou que les patients étaient en prévention primaire et/ou avaient des marqueurs indiquant un état inflammatoire.

Ainsi, le paradoxe de l'étude ACCELERATE peut être expliqué : cette étude n'a probablement pas duré assez longtemps (26 mois alors qu'un bénéfice clinique dans REVEAL n'apparaît qu'au-delà de 2 ans) (*fig. 2*) et la molécule évaluée n'a permis qu'une faible diminution du LDL-cholestérol "toxique", celui des apoB, diminution beaucoup plus faible que celle mesurée par la diminution du LDL (18,2 % vs 37 %).

On retiendra qu'au terme de 2 ans de suivi, après que furent survenus 1 753 événements du critère primaire sans apparition d'un quelconque bénéfice clinique, les investigateurs et promoteurs de l'étude REVEAL auraient pu arrêter l'étude pour futilité. S'ils l'avaient fait, l'histoire aurait été tout autre et le paradoxe et les doutes persisteraient.

Perspective : le plus bas est définitivement le mieux

1. Des conclusions simples

Ainsi donc, au terme des études de recherche fondamentale, des études épidémiologiques d'observation prospective, d'essais thérapeutiques contrôlés, d'études en randomisation mendélienne,

le doute n'est plus permis : **le LDL-cholestérol est un des facteurs causaux majeurs de la maladie athérombotique et de ses complications. Plus encore, plus il sera bas, meilleur sera le pronostic, y compris jusqu'à des valeurs aussi basses que moins de 0,2 g/L.**

Souhaitons que la déferlante issue de l'ensemble de ces données récentes pourra balayer la théorie du complot, même si celle-ci repose sur des racines psychosociologiques difficiles à éradiquer.

Il reste encore possible que de nouveaux paradoxes apparaissent, mais gageons qu'ils finiront eux aussi par trouver des explications logiques.

2. Les nouveaux problèmes et enjeux

Au terme de l'étude REVEAL et pour la pratique, il est difficile de juger si l'anacétapib fera l'objet d'une demande d'enregistrement pour mise à disposition auprès des médecins. Si la molécule est bien tolérée, si elle est efficace à réduire le risque cardiovasculaire, si l'étude REVEAL a probablement eu un coût très élevé, éléments en faveur d'une demande d'enregistrement, d'autres éléments ne sont pas en faveur d'une telle demande, parmi lesquels un bénéfice de faible ampleur et retardé et une difficulté à comprendre quelle valeur et quelle mesure de LDL adopter en pratique quotidienne.

Devant l'afflux de données concernant la relation entre LDL cholestérol et risque CV, il devient de plus en plus inadapté de fixer des seuils et des cibles d'intervention en termes de LDL cholestérol. Le plus bas est le mieux quel que soit le niveau de départ, quel que soit le niveau d'arrivée, dès lors que le traitement proposé pour l'atteindre est cliniquement bien toléré. De ce fait, un enjeu majeur devient le coût du traitement : en d'autres termes, le coût qu'un système de santé est prêt à dépenser pour éviter un infarctus du myocarde. Ce coût prend en compte le coût de la molécule, le risque absolu du patient et le bénéfice relatif procuré par

le traitement permettant de connaître le nombre de patients à traiter pour éviter un événement mais il prend aussi en compte la taille de la population cible, c'est-à-dire la population à traiter une fois définis les types de patients à traiter.

En pratique quotidienne, en prévention secondaire, mais surtout en prévention primaire, la décision de prendre un traitement diminuant le LDL cholestérol doit être partagée entre le médecin et le patient. Ce dernier doit être informé du bénéfice qu'il pourra en retirer même s'il dit à son médecin "Mais docteur, pourquoi un traitement? Je vais bien, je n'ai pas de cholestérol et en plus je prends de la margarine aux oméga 3 et parfois un peu de levure de riz rouge..."

3. Et l'avenir

Au terme des présentations de l'ESC, l'avenir dans le domaine de la prise en charge des dyslipidémies pourrait aller principalement dans trois directions :

- une réflexion sur le choix le mieux adapté des biomarqueurs lipidiques du risque CV : comme l'apoB, voire le non-HDL, plutôt que le LDL par exemple ;
- la recherche de nouvelles voies pharmacologiques permettant de diminuer le LDL à un coût modéré ;
- enfin, il sera peut-être possible dans quelques années d'obtenir un abaissement important et prolongé du LDL avec deux injections sous-cutanées par an d'un traitement comme l'inclisiran (il faut maintenant attendre les résultats de

l'étude ORION-4), voire par un vaccin ciblant l'ApoB 100, c'est-à-dire un traitement immunomodulateur ciblant l'apoB et qui est en cours de développement.

Et *in fine*, il sera possible d'obtenir une réduction encore plus importante des événements cardiovasculaires dans les populations.

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.

réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin: 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne: 1 an : 50 € 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: 1 an : 80 € 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution,
chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.
Avant de débiter le traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée.



NATRIXAM[®]

Indapamide

Amlodipine

UN AUTRE
REGARD
SUR L'**HTA**

1^{ÈRE} ASSOCIATION FIXE : **INHIBITEUR CALCIQUE**
DIURÉTIQUE

1
comprimé
par
jour



Pour une information complète sur Natrixam[®], consultez le résumé des Caractéristiques du Produit sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

17 NM 1295 IF - 17/01/66660014/PM/003 - 04/2017 - Crédits photos : GraphicObsession

