F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ILLUMINATE : les raisons d'un échec non élucidées

Depuis 1994, de multiples essais thérapeutiques ont démontré que la diminution du LDL-cholestérol par une statine permet de diminuer le risque d'événements athérothrombotiques et cela de façon proportionnelle à la diminution du LDL. Il a été également démontré par des études épidémiologiques d'observation que le risque coronaire est linéairement et inversement proportionnel à la valeur du HDL-cholestérol plasmatique. Le HDL-cholestérol reste un marqueur du risque coronaire résiduel chez les patients traités par une statine. La recherche pharmacologique s'est donc orientée vers le développement de molécules permettant d'augmenter le HDL-cholestérol afin de compléter le bénéfice clinique des statines.

Cette recherche s'est développée selon deux axes principaux :
– évaluer dans des essais cliniques pertinents l'apport de molécules déjà disponibles, c'est le cas de l'acide nicotinique qui est en cours d'évaluation dans les essais AIM-HIGH (chez 3 300 patients) et HPS-THRIVE (chez 20 000 patients),
– développer des molécules originales augmentant le HDL-cholestérol et plusieurs molécules dans de nouvelles classes thérapeutiques sont en évaluation : les inhibiteurs de la CETP (cholesteryl ester transfer protein), les agonistes sélectifs du XRX (retinoid X receptor), les agonistes spécifiques des PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) et des dérivés estrogéniques.

Parmi ces molécules, le **torcetrapib,** un inhibiteur de la CETP, était entré en phase III de développement clinique avec un programme de quatre essais cliniques importants ; trois essais évaluaient son effet sur la progression de l'athérome (carotide et coronaire) et un quatrième son bénéfice clinique potentiel : l'étude ILLUMINATE (Investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerotic events).

Fin 2006, l'étude ILLUMINATE a dû être interrompue du fait d'un excès de mortalité totale, alors même que l'effet du torcetrapib sur les paramètres lipidiques paraissait hautement favorable (augmentation de 72 % du HDL, diminution de 25 % du LDL et de 9 % des triglycérides).

Les résultats détaillés de cet essai, présentés à l'AHA et disponibles simultanément dans le *New England Journal of Medicine,* n'éclairent pas encore parfaitement sur les raisons de cette augmentation des décès pour lesquels plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :
– un effet hasard,
– une toxicité spécifique de la molécule,
– le mécanisme de l'augmentation du HDL, qui permettrait d'améliorer le bilan biologique mais modifierait la fonction du HDL,
– l'absence de validité de l'hypothèse HDL.

L'ETUDE ILLUMINATE : METHODE

L'étude ILLUMINATE est un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer l'effet du torcetrapib sur le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.

Cette étude a été interrompue prématurément, le 2 décembre 2006, lorsqu'une analyse intermédiaire eut montré une augmentation significative de la mortalité totale dans le groupe ayant reçu le traitement évalué. La présentation et la publication des données de l'étude décrivent donc les données disponibles concernant ces résultats et évaluent la pertinence de certaines hypothèses explicatives.

Les patients inclus étaient âgés de 45 à 75 ans et avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire (infarctus du myo-

carde, AVC, angor instable, artériopathie des membres inférieurs, revascularisation cardiaque) dans les 30 jours à 5 ans précédant l'inclusion. Les diabétiques de type 2 sans maladie cardiovasculaire pouvaient aussi être inclus.

Les principaux critères d'exclusion étaient un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L sans hypolipémiant et une hypertension non contrôlée.

Les patients susceptibles d'être inclus entraient dans une période d'observation préalable de 4 à 10 semaines et recevaient des conseils hygiéno-diététiques et de l'atorvastatine à une posologie adaptée pour obtenir un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L. Les patients ayant atteint cet objectif étaient alors randomisés pour recevoir soit du torcetrapib à 60 mg/j, soit du placebo. Tous recevaient donc en parallèle de l'atorvastatine.

Les mesures des paramètres lipidiques et de la CRP ont été effectuées par un laboratoire central. Une décision de mesurer l'aldostérone (sur les prélèvements sanguins recueillis à l'état de base et à 3 mois) a été prise après l'arrêt de l'étude lorsqu'il a été mis en évidence une modification de l'équilibre électrolytique sérique et de la pression artérielle.

Le **critère primaire** de l'étude était la survenue d'un premier événement cardiovasculaire parmi les suivants : décès de cause coronaire (par infarctus du myocarde non en rapport avec une procédure de revascularisation, par insuffisance cardiaque, par mort subite ou par mort cardiaque), infarctus du myocarde non fatal, AVC, hospitalisation pour angor instable.

Les critères secondaires étaient la survenue du premier événement parmi ceux du critère primaire, la mortalité totale, les modifications du LDL- et du HDL-cholestérol.

L'ETUDE ILLUMINATE : RESULTATS

Entre août 2004 et décembre 2005, 15 067 patients sont entrés dans la phase de randomisation dans 260 centres de 7 pays. Parmi ces patients, 18 % étaient diabétiques.

1. – Tolérance

A l'arrêt de l'étude, le suivi médian était de 550 jours. Les taux d'arrêt du torcetrapib étaient alors de 13,4 % et du placebo de 11,0 %. Le taux plus élevé d'arrêt du torcetrapib a été en relation avec des événements indésirables : hypertension artérielle, symptômes gastro-intestinaux et céphalées.

2. – Effets lipidiques

A 1 an, dans le groupe sous torcetrapib, par rapport au groupe sous placebo :
– le HDL-cholestérol était plus élevé de 72,1 % ($p < 0,001$), le LDL-cholestérol plus bas de 24,9 % et les triglycérides plus bas de 9 %,
– la pression artérielle systolique était plus élevée de 4,5 mmHg (soit une augmentation de 5,4 mmHg dans le groupe torcetrapib et de 0,9 mmHg dans le groupe placebo ; $p < 0,001$).

3. – Effets biologiques

La CRP a diminué de façon significative sous torcetrapib à 3 mois, mais la différence entre les groupes a été faible (0,04 mg/L).

Alors que les électrolytes étaient similaires dans les deux groupes à l'état de base, à 12 mois, il a été constaté :
– une augmentation significative de la kaliémie (de 0,08 mmol/L) sous torcetrapib par rapport au placebo (augmentation de 0,06 mmol/L ; $p < 0,001$),
– mais aussi un taux plus élevé de patients sous torcetrapib ayant une kaliémie moindre à 3,5 mmol/L (2,3 %) que sous placebo (0,6 % ; $p < 0,001$),
– une augmentation significative de la natrémie (de 1,39 mmol/L) sous torcetrapib par rapport au placebo (augmentation de 0,78 mmol/L ; $p < 0,001$) et des bicarbonates (2,28 mmol/L vs 1,93 mmol/L ; $p < 0,001$).

4. – Effets cardiovasculaires

A l'arrêt de l'étude, le risque relatif d'événements du critère primaire était de 1,25 (IC 95 % : 1,09-1,44 ; $p = 0,001$) avec **une augmentation de 35 % du risque d'hospitalisation pour angor instable** ($p = 0,001$) et de **8 % du risque d'AVC** ($p = 0,74$).

5. – Effets sur la mortalité

A l'arrêt de l'étude, il y avait eu 93 décès dans le groupe de patients sous torcetrapib et 59 dans le groupe contrôle, soit une augmentation significative du risque (risque relatif : 1,58 ; IC 95 % : 1,14-2,19 ; $p = 0,006$). Les causes des décès sont rapportées dans le ***tableau I.*** Les décès cardiovasculaires comme les décès non cardiovasculaires ont contribué à augmenter le risque de mortalité totale, et parmi les décès cardiovasculaires, il n'y a pas eu une cause principale expliquant l'excès de risque.

	Groupe contrôle (n = 59)	Groupe torcetrapib (n = 93)
Décès de cause cardiovasculaire	35	49
Mort subite	25	26
IDM fatal	6	8
AVC fatal hémorragique	0	4
AVC fatal ischémique	0	2
AVC fatal embolique	0	0
AVC fatal non classifié	0	0
Insuffisance cardiaque fatale	1	2
Autre cause cardiovasculaire	2	1
IDM fatal en rapport avec une procédure de revascularisation	0	2
Autre cause cardiaque	0	2
Décès de cause non cardiovasculaire	20	40
Décès par cancer	14	24
Décès par infection	0	9
Décès par suicide ou homicide	1	0
Décès d'autre cause	2	4
Décès de cause inconnue	4	4

Tableau I : *Causes des décès dans l'étude ILLUMINATE.*

ANALYSE ET IMPLICATIONS

1. – Bilan lipidique et pronostic

Les données disponibles au terme de l'étude ILLUMINATE montrent que l'effet lipidique du torcetrapib (que l'on pourrait appeler effet cosmétique sur le bilan lipidique usuel) est très favorable et se traduit par :
– une diminution du LDL quasi équivalente à ce que procure la plus faible posologie de la statine la moins puissante, supérieure à ce que procure l'ézétimibe, et deux fois supérieure à ce que procure un fibrate,
– une diminution des triglycérides dans la moyenne de ce qui est obtenu avec la plupart des molécules agissant sur les paramètres lipidiques,
– une augmentation du HDL dix fois supérieure à ce qui est permis en moyenne avec une statine et avec un fibrate (cf. l'étude FIELD) et trois fois supérieure à ce qui est procuré avec les molécules disponibles agissant spécifiquement sur le HDL.

Et pourtant, avec ce profil lipidique, il y a à la fois une augmentation de la mortalité totale et des événements cardiovasculaires. L'implication est simple : **l'effet d'une molécule sur les paramètres lipidiques de la prise de sang n'est pas prédictif de son efficacité clinique, et une molécule ne doit donc être utilisée que si elle a démontré un bénéfice clinique.**

2. – Explications proposées

L'explication qui tend à être proposée concernant les résultats de l'étude ILLUMINATE est un effet néfaste spécifique de la molécule. Une première piste est que le torcetrapib augmenterait la production d'aldostérone, ce qui expliquerait ses effets tensionnels et électrolytiques, eux-mêmes à l'origine des effets cliniques adverses. Une autre piste avait été proposée en mars 2007, lors de l'ACC : le torcetrapib, pour inhiber la CETP, formerait un complexe moléculaire avec cette protéine, qui aurait une toxicité vasculaire propre pouvant expliquer l'élévation de pression artérielle. Enfin, l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de la CETP ne serait pas un mode d'action favorable a été aussi avancée. En d'autres termes, il n'est pas certain que l'augmentation du HDL constatée corresponde à un HDL qui soit aussi, voire plus, fonctionnel qu'en l'absence d'inhibition de la CETP, ce HDL pourrait ainsi ne plus jouer parfaitement son rôle épurateur.

Ces explications supposent que s'il y a un effet spécifique de la molécule dont l'élévation tensionnelle serait le reflet, l'effet clinique néfaste du torcetrapib s'exprime essentiellement par une augmentation des événements cardiovasculaires : augmentation des AVC due à l'élévation de pression artérielle, augmentation des morts subites due à la plus grande fréquence des hypokaliémies, augmentation des infarctus due à la toxicité endothéliale et le tout chez des patients dont le LDL est inférieur à 1 g/L.

L'analyse des causes de décès montre qu'il y a bien une augmentation des événements cardiovasculaires et essentiellement des AVC mais pas des morts subites, ni des infarctus du myocarde.

En revanche, il y a une augmentation nette des décès de cause non cardiovasculaire et essentiellement par cancer et infection (la plupart des décès par infection étant survenue chez des diabétiques). Quel mode d'action de la molécule peut expliquer ce résultat en seulement 550 jours ? Joue-t-elle un effet amplificateur d'un cancer préexistant, comme le traitement hormonal substitutif de la ménopause vis-à-vis du cancer du sein ? Les auteurs indiquent que les types de cancer étaient très divers. Faut-il alors considérer que chez des patients ayant un cancer ou une infection la molécule a un rôle néfaste qui entraînerait une moins bonne adaptation physiologique et favorise le décès ?

Enfin, une hypothèse doit être évoquée devant des causes de décès aussi diverses et difficilement explicables : un effet hasard.

QUE CONCLURE ?

Devant l'impossibilité franche de conclure quant aux raisons d'un effet néfaste observé avec une molécule permettant d'augmenter le HDL de façon importante, les implications peuvent être les suivantes :
– en pratique, seules les molécules ayant des preuves d'efficacité clinique doivent être utilisées,
– l'abaissement du LDL avec une statine reste l'objectif prioritaire de la prise en charge du risque cardiovasculaire par une action sur les lipides plasmatiques,
– un HDL bas est un marqueur du risque cardiovasculaire, y compris sous traitement, mais le HDL ne peut être considéré comme une cible thérapeutique. En d'autres termes, même si le HDL reste bas, voire diminue sous un traitement par statine, cela ne doit en aucun cas modifier la prescription de la statine et l'adaptation de sa posologie à l'atteinte de la cible de LDL,
– les recherches et le développement clinique de molécules pouvant augmenter le HDL-cholestérol justifient d'être continués afin de vérifier si l'hypothèse HDL est valide.

L'étude ILLUMINATE nous apprend de nouveau que l'effet d'un traitement sur les paramètres lipidiques plasmatiques, pour aussi favorable qu'il soit, peut ne pas être corrélé à une amélioration du pronostic clinique, voire peut être associé à une aggravation de ce pronostic. ■