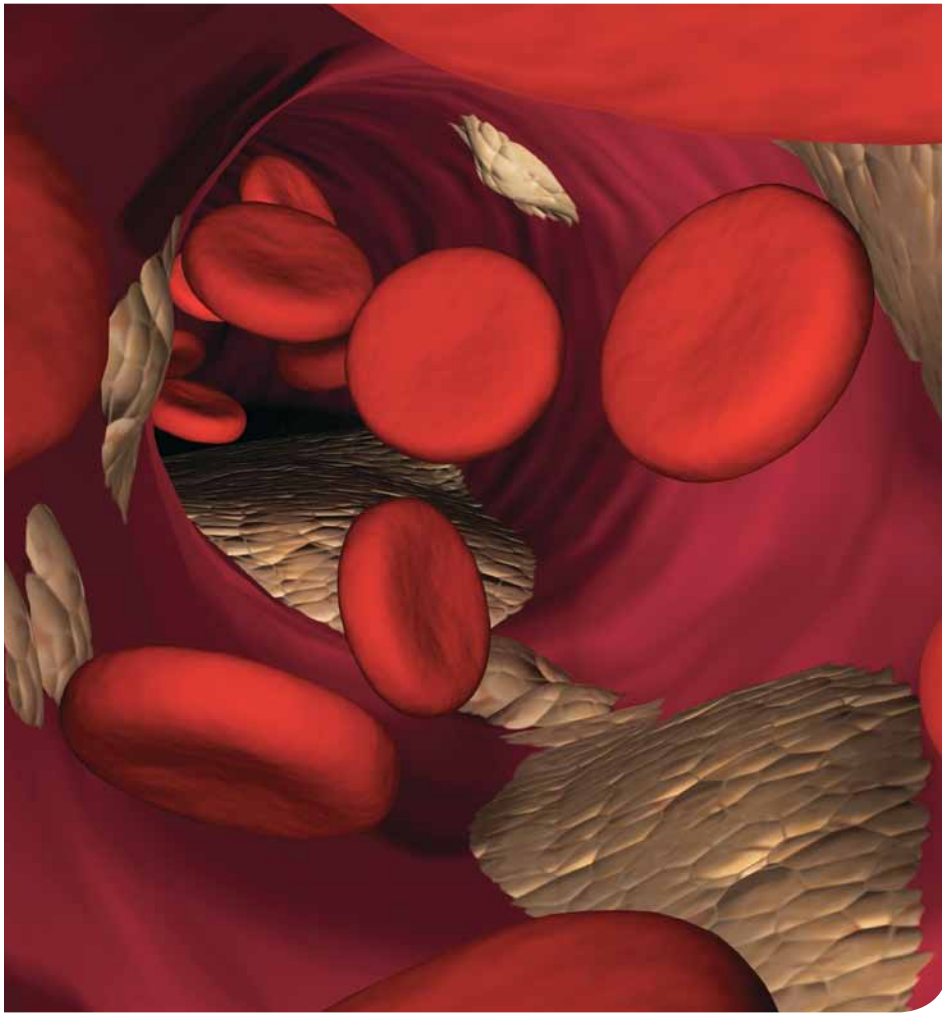


FAUT-IL UTILISER LE C-HDL COMME CIBLE THÉRAPEUTIQUE?

L'ESSENTIEL



Ce numéro de *Leading Edge* traite de ces discussions.

D^r Robert Hegele

Les résultats de récentes études génétiques ont amené des chercheurs à présumer que le C-HDL serait un facteur de risque cardiovasculaire moins puissant que le C-LDL. Après un examen attentif des données, je présenterai un point de vue opposé.

Les connaissances actuelles sur la valeur du C-HDL comme facteur prédictif du risque cardiovasculaire et comme cible thérapeutique sont réparties en quatre grandes catégories :

- Épidémiologiques
- Mécanistes
- Pharmacologiques
- Génétiques

Connaissances épidémiologiques

Les données épidémiologiques montrant le bienfait cardiovasculaire du C-HDL sont peut-être les plus robustes et les plus largement reconnues.

Il a été montré à maintes reprises que la réduction du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) était la norme par excellence en matière de cardioprotection. De nombreuses études - tant des études d'observation que des études pharmacologiques sur les statines - ont confirmé que le degré de réduction du taux de C-LDL était en corrélation étroite avec la réduction de la cardiopathie ischémique, ce lien étant relativement linéaire. Chaque diminution de 1 % du taux de C-LDL entraîne une réduction des manifestations. Le lien épidémiologique est très étroit.

Il existe des données épidémiologiques de robustesse comparable étayant l'idée que le taux de C-HDL est inversement proportionnel au risque de maladie cardiovasculaire. Au cours de 16 études épidémiologiques sur le C-HDL, un faible taux de C-HDL permettait de mieux prédire les manifestations cardiovasculaires qu'un taux élevé de C-LDL. Par exemple, dans l'étude ARIC

Concepts clés :

1. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré qu'un faible taux de cholestérol HDL était un important facteur prédictif de risque cardiovasculaire.
2. Même si l'augmentation du taux de cholestérol HDL est susceptible de réduire le risque résiduel, les stratégies pharmacologiques actuelles ont donné des résultats variables.
3. Les fibrates et la niacine sont deux stratégies utilisées actuellement pour augmenter le taux de cholestérol HDL. Une méta-analyse récente semble indiquer que les fibrates pourraient réduire de 10 % les manifestations cardiovasculaires composites. On a montré que la niacine réduisait les valeurs des critères de substitution de l'athérosclérose, même si les résultats des essais cliniques varient en ce qui concerne la réduction touchant les critères d'évaluation.
4. Le dalcetrapib et l'anacetrapib sont des inhibiteurs de la CETP qui augmentent le taux de cholestérol HDL en ciblant le transport inverse du cholestérol. Contrairement au premier agent de cette classe, le torcetrapib, ces composés ne semblent pas avoir d'effets pharmacologiques en dehors de leur lieu d'action et semblent sûrs et bien tolérés. Il a été démontré que le dalcetrapib n'avait aucun effet indésirable sur la fonction endothéliale ni sur l'inflammation de la plaque.
5. Des études de grande envergure utilisant des critères d'évaluation cliniques, comme Dal-Outcomes et REVEAL, sont en cours afin d'évaluer de façon prospective ces deux agents.

(*Atherosclerosis Risk In Communities*), les sujets étaient stratifiés en fonction des quintiles de taux de C-HDL. Tant chez les hommes que chez les femmes, mais plus particulièrement chez ces dernières, il y avait une relation inverse étroite et nette entre le taux de C-HDL et le risque cardiovasculaire après correction pour les facteurs de risque standards (*figure 1*).

Qui plus est, la récente étude bien conçue ERFC (Emerging Risk Factors Collaboration) a donné des résultats semblables : à tous les taux de cholestérol non HDL et dans tous les groupes de patients, le taux de C-HDL était inversement proportionnel au risque de manifestation. La corrélation persistait après correction pour tous les facteurs de risque connus.

RÉDACTEURS EN CHEF



Milan Gupta, MD, FRCSC
Professeur agrégé de médecine clinique, Université McMaster
Professeur adjoint de médecine, Université de Toronto
Division de cardiologie, William Osler Health Centre, Brampton (Ontario)



Subodh Verma, MD, PhD, FRCSC, FAHA
Chirurgien cardiaque Hôpital St. Michael's
Professeur agrégé Université de Toronto
Chaire de recherche du Canada en athérosclérose
Directeur des stages de perfectionnement en athérosclérose Toronto (Ontario)

COLLABORATEURS



Robert Hegele, MD, FRCPC, FACP, FAHA, FCAHS
Directeur et chercheur, Blackburn Cardiovascular Genetics Laboratory
Endocrinologue, Centre des sciences de la santé de London, London (Ontario)



Lawrence Leiter, MD, FRCPC, FACP
Division d'endocrinologie et du métabolisme, et directeur de la clinique des lipides, St. Michael's Hospital, Toronto
Professeur de médecine et de nutrition, Université de Toronto

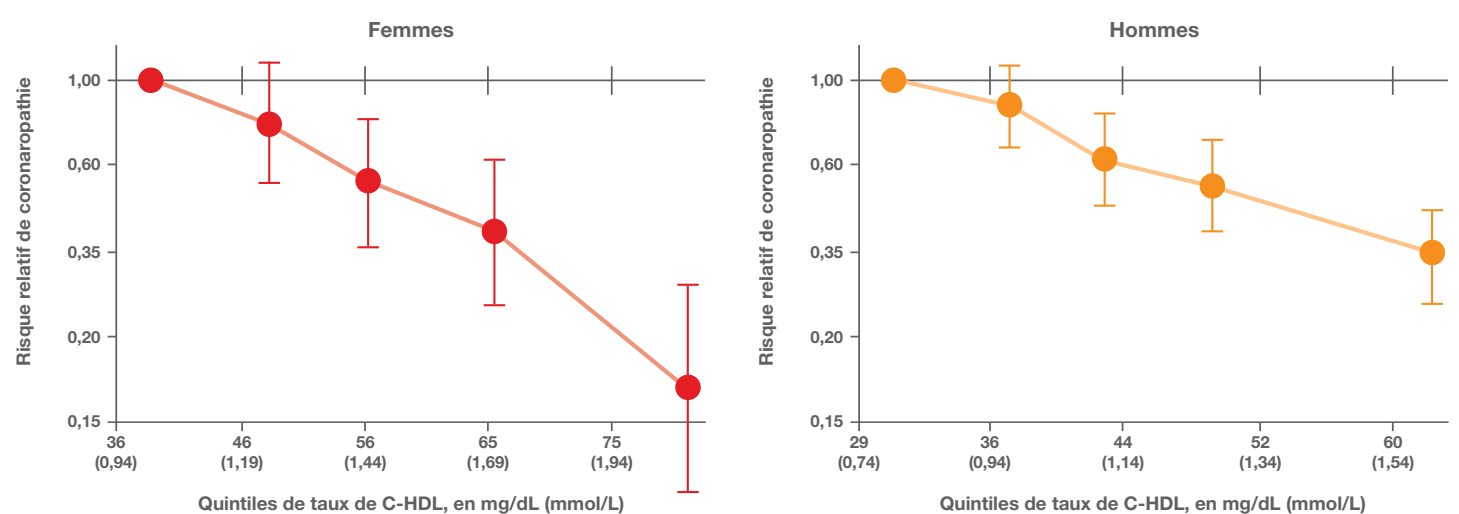


Jacques Genest, MD, FRCPC
Professeur de médecine et directeur du Centre de médecine novatrice, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Montréal

Le rôle du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) dans la maladie et la protection cardiovasculaires fait l'objet d'un débat continu. Les résultats de recherches récentes ont modifié certaines de nos hypothèses antérieures dans ce domaine de la médecine. Comprendre la valeur relative du traitement visant à augmenter le taux de C-HDL fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du clinicien cardiovasculaire.

Le Canadian Cardiovascular Research Network a invité un groupe de chercheurs de renommée internationale à présenter et discuter les données sur le thème « Faut-il utiliser le C-HDL comme cible thérapeutique? ».

Figure 1 : Relation continue entre le taux de C-HDL et la coronaropathie** Étude ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*)



* Coronary Heart Disease † Correction en fonction de l'âge et de la race
Sharrett et al. *Circulation* 2001;104:1108-1113

Compréhension mécaniste

Deux grandes catégories de mécanismes pourraient expliquer l'effet cardioprotecteur du C-HDL :

- 1) Le transport inverse du cholestérol : déchargement du cholestérol des macrophages de la paroi artérielle, qui ramène en toute sécurité le cholestérol dans le foie, où il peut être excrété dans la bile
- 2) Effets anti-athérogènes, comme un effet anti-inflammatoire, inhibition de l'oxydation des lipides athérogènes dans la circulation et dans la paroi artérielle, amélioration de la vasoréactivité, promotion de la fibrinolyse et réduction de la croissance des cellules musculaires lisses et de la prolifération vasculaire

Si le C-HDL doit principalement son effet cardioprotecteur au transport inverse du cholestérol, on ne s'attendrait pas à ce qu'un médicament qui ne renforce pas ce mécanisme ait des bienfaits sur le plan clinique. Par contre, si les effets anti-athérogènes du C-HDL occupent une place centrale, alors le simple fait d'augmenter le taux de C-HDL par quelque mécanisme que ce soit devrait se traduire par un bienfait clinique en raison de tous les effets bénéfiques du C-HDL au-delà du simple transport inverse du cholestérol.

Non seulement les HDL sont-elles plus complexes que les LDL sur le plan mécaniste, mais elles sont aussi structurellement compliquées : elles contiennent beaucoup plus de sous-types, soit 13 comparativement à trois grands sous-types pour les LDL. Ainsi, augmenter un sous-type de HDL (comme le pré-β₂-HDL₁, dont beaucoup pensent qu'il est le principal sous-type de HDL participant au transport inverse du cholestérol) pourrait améliorer les résultats cliniques, tandis qu'augmenter une autre sous-fraction de HDL pourrait ne pas avoir d'effet. Malheureusement, les épreuves de laboratoire actuelles estiment le taux de HDL en mesurant la teneur en cholestérol de la particule de HDL, mais ne donnent pas d'information sur les quantités et fonctions relatives de ces sous-types de HDL.

Connaissances pharmacologiques

La méta-analyse Cholesterol Trialists a montré de façon convaincante à partir des constatations de plus de 20 études ayant porté sur plus de 100 000 patients qu'une réduction du taux de C-LDL de 1 mmol/L diminuait d'environ 25 % les manifestations cardiovasculaires.

Il existe moins de données convaincantes sur la relation de causalité entre le taux de C-HDL « en cours de traitement » et les manifestations cardiovasculaires. Nous savons que chez les personnes dont le taux de C-LDL est bien maîtrisé (p. ex., 1,8 mmol/L), le taux de C-HDL en cours de traitement continue d'être un facteur prédictif de manifestations. Par exemple, une analyse de sous-groupes de l'étude TNT (Treating to New Targets) a montré que le taux de C-HDL en cours de traitement était un bon facteur prédictif des résultats même lorsque le taux de C-LDL était nettement réduit avec une forte dose d'atorvastatine comparativement à une faible dose. En revanche, l'analyse de sous-groupes de l'étude JUPITER a montré que chez les personnes ayant un taux de C-LDL très faible (< 1,4 mmol/L) pendant un traitement par rosuvastatine à 20 mg, le taux de C-HDL cessait d'avoir de l'effet sur le risque cardiovasculaire.

Connaissances génétiques

Les données génétiques publiées sur le lien entre le taux de C-HDL et le risque de maladie cardiovasculaire sont contradictoires. Par exemple, il existe des familles et des populations qui ont génétiquement un taux de C-HDL élevé ou faible. Par exemple, il y a 20 ans environ, des chercheurs ont découvert des familles japonaises ayant un taux de C-HDL très élevé (p. ex., 2,5 mmol/L) chez qui les taux de cardiopathie étaient très faibles – une constatation qui a avivé l'intérêt pour le rôle cardioprotecteur du C-HDL. Plus récemment, des études menées auprès d'une famille de Terre-Neuve présentant une mutation génique rare associée à une absence complète d'Apo-A1 et de C-HDL chez les membres homozygotes ont montré que certains des porteurs de la mutation, mais pas tous, couraient un risque accru de maladie cardiovasculaire. Malgré le rapport C-LDL/C-HDL mathématiquement infini chez ces personnes, certaines d'entre elles ont présenté une coronaropathie, y compris un homme de 26 ans qui a eu besoin d'un pontage aorto-coronarien. Les personnes atteintes d'une coronaropathie ont tendance à présenter d'autres facteurs de risque, comme le tabagisme, le diabète et un taux élevé de C-LDL, et nous les traitons en maîtrisant leur taux de C-LDL. Il semble qu'un faible taux de C-HDL crée « un terrain fertile » permettant à d'autres facteurs de risque d'agir.

On connaît quatre types de mutations génétiques qui élèvent le C-HDL à des taux très élevés :

- Mutations provoquant un déficit en CETP : diminuent souvent (mais pas toujours) le risque vasculaire
- Mutations provoquant un déficit en lipase hépatique : associées à un « mauvais » C-HDL sur le plan de la composition
- Mutations provoquant une défaillance du récepteur : aucun effet apparent sur le risque vasculaire
- Mutation touchant la lipase endothéliale : aucun effet apparent sur le risque vasculaire

Environ 4 % des Japonais sont porteurs d'une des deux mutations qui entraînent un déficit en CETP. Dans cette population, les taux de cardiopathie sont extrêmement faibles, mais le lien entre le taux de C-HDL et les manifestations est moins net que dans d'autres groupes ethniques présentant ces mutations, en particulier les personnes de race blanche.

D'un autre côté, la maladie de Tangier, qui est associée à un taux de C-HDL très faible, voire nul, n'est pas systématiquement liée à une augmentation du risque cardiovasculaire. (Il vaut la peine de noter, toutefois, que les personnes atteintes de la maladie de Tangier ont également un très faible taux de C-LDL.)

Randomisation mendélienne

La randomisation mendélienne fait référence à l'utilisation de variantes génétiques pour estimer un lien de cause à effet entre un facteur de risque modifiable et un résultat pour la santé. Les études de randomisation mendélienne renseignent sur l'effet d'une variante génétique sur un résultat clinique au cours de toute une vie. Ces études puissantes peuvent être comparées aux essais randomisés et contrôlés, mais s'appliquent à la génétique, deux allèles étant comparés (p. ex., variante qui augmente le taux de C-HDL vs la variante normale) plutôt qu'un médicament actif et un placebo.

Figure 2 : Résumé : données montrant le rôle du C-LDL, du C-HDL et de la CETP dans la maladie cardiovasculaire et la cardioprotection

| | C-LDL | C-HDL | CETP |
|-------------------------------|-------|-------|------|
| Épidémiologiques | ++++ | ++++ | ++ |
| Mécanistes – in vitro | ++++ | ++++ | ++ |
| Mécanistes – in vivo | ++++ | ++ | +++ |
| Génétiques – rares | ++++ | ++ | +/- |
| Génétiques – courantes | ++++ | + | +/- |
| Études cliniques | ++++ | ++ | +/- |

Lorsque cette approche a été appliquée au C-LDL, elle a montré que pratiquement toutes les mutations réduisant le taux de C-LDL atténuent le risque de maladie cardiovasculaire, tandis que toute mutation qui augmente le taux de C-LDL accroît aussi le risque de maladie cardiovasculaire. Cependant, cette approche donne des résultats relativement contradictoires pour le C-HDL. Par exemple, une mutation diminuant le taux de C-HDL a été découverte chez environ 1 % des 35 000 patients de l'étude Copenhagen Heart. Les personnes porteuses de cette mutation ont un taux de C-HDL autour du 20^e percentile (< 0,7 mmol/L) et un très faible taux plasmatique d'Apo-A1. Tous les autres lipides restent inchangés avec cette mutation. En raison de leur très faible taux de C-HDL, on pourrait s'attendre à ce que ces patients courent un risque élevé de maladie cardiovasculaire, pourtant, fait étonnant, ce n'est pas le cas. On a émis l'hypothèse que la mutation pourrait ne pas être suffisamment grave. En fait, des données récentes semblent indiquer que les mutations donnant lieu à de plus grandes réductions du taux de C-HDL au Québec sont associées à une augmentation des manifestations vasculaires.

La documentation laisse donc envisager que les gènes qui influent sur le C-LDL sont en corrélation plus étroite avec les résultats cardiovasculaires que les gènes qui influent sur le C-HDL. Parmi

les quelque 30 variantes génétiques connues qui augmentent le taux de C-LDL, pratiquement toutes accroissent le risque cardiovasculaire. Par exemple, la variante du gène PCSK9 réduisant le taux de C-LDL est liée à une diminution considérable du risque de maladie cardiovasculaire de 88 %. En revanche, seule la moitié des variantes augmentant le taux de C-HDL influent sur le risque cardiovasculaire. En résumé, le C-LDL est un bon biomarqueur, tandis que le lien entre les gènes qui augmentent le taux de C-HDL et la réduction des manifestations est quelque peu atténué. Cela ne veut pas dire que ces gènes n'ont pas un effet important sur le risque : un examen attentif des données révèle que la plupart ont un effet évident, mais dans une mesure variable (figure 2).

D^r Lawrence Leiter

Les statines réduisent considérablement le risque de manifestations cardiovasculaires, mais elles ne l'éliminent pas. Le « risque résiduel » (c.-à-d. le risque qui demeure une fois que le taux de C-LDL a atteint les valeurs cibles) laisse entrevoir que le ciblage d'autres facteurs de risque pourrait procurer des bienfaits supplémentaires qui s'ajoutent à l'effet bien établi des statines.

Les lignes directrices de 2009 de la Société canadienne de cardiologie (SCC) indiquent avec pertinence que l'on manque toujours de données robustes sur le traitement d'association. Parallèlement, elles suggèrent

Figure 3 : Lignes directrices de 2009 de la SCC relativement aux lipides : cibles secondaires facultatives en vue de réduire le risque résiduel

| Paramètre | Valeur seuil | Intervention |
|-------------------------|--------------|---------------------------|
| Rapport CT/C-HDL | > 4,0 | Niacine, fibrate |
| Cholestérol non HDL | > 3,5 mmol/L | Niacine, fibrate |
| Apo-B/A1 | > 0,8 | Niacine, ézétimibe |
| Triglycérides | > 1,7 mmol/L | Fibrate, niacine |
| PCR à haute sensibilité | > 2 mg/L | Statine, ézétimibe |

CT = cholestérol total; PCR = protéine C réactive
Genest J et al. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-579.

Figure 4 : Agents qui augmentent le taux de C-HDL : Le pour et le contre

| Agent | Avantages | Désavantages |
|-----------------|--|---|
| Niacine | ↑ du taux de C-HDL de 15 à 35 % ↓ du taux de C-LDL de 5 à 25 % ↓ du taux de triglycérides de 20 à 50 % | • Bouffées vasomotrices • Hépatotoxicité potentielle • Hyperglycémie • Hyperuricémie (goutte) • Malaises dans le tractus GI supérieur |
| Fibrates | ↑ du taux de C-HDL de 10 à 20 % ↓ du taux de C-LDL de 5 à 20 % ↓ du taux de triglycérides de 20 à 50 % | • Dyspepsie • Calculs biliaires • Myopathie • Risque de myotoxicité (rhabdomyolyse) s'ils sont combinés aux statines |
| Statines | ↑ du taux de C-HDL de 5 à 15 % ↓ du taux de C-LDL de 18 à 55 % ↓ du taux de triglycérides de 7 à 30 % | • Myopathie • ↑ des taux d'enzymes hépatiques • Risque de myotoxicité si elles sont combinées aux fibrates |

C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité;
Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497. Assmann G et al. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):III-8-III-14.

d'envisager le traitement d'association chez les patients présentant un risque élevé dont le taux de C-LDL se situe déjà dans les valeurs cibles (figure 3).

Parmi les médicaments actuels, la niacine et les fibrates sont les agents qui augmentent le plus le taux de C-HDL, tout en réduisant le taux de triglycérides (TG) (figure 4).

Essais sur les fibrates

Dans l'étude Helsinki Heart sur la prévention primaire, l'emploi du gemfibrozil était associé à une réduction significative de 34 % des résultats cardiovasculaires (CV). L'essai portait sur des patients ayant soit un taux élevé de C-LDL uniquement, soit un taux élevé de TG uniquement soit des taux élevés de C-LDL et de TG. Les trois groupes ont tiré profit du traitement par un fibrate. Contre toute attente, le groupe ayant obtenu le plus grand bienfait était celui des patients ayant un taux élevé de C-LDL.

Dans l'essai BIP sur la prévention secondaire, dans lequel les patients n'étaient pas sélectionnés sur la base d'un taux élevé de TG ou d'un faible taux de C-HDL, le traitement par le bezafibrate n'a pas entraîné de réduction significative des manifestations. En revanche, le traitement a effectivement donné lieu à un bienfait statistiquement significatif dans l'essai VA-HIT, qui portait sur des patients courant un risque élevé d'infarctus du myocarde et ayant un faible taux de C-HDL. On a observé des bienfaits semblables dans l'étude BECAIT, une étude de petite envergure portant sur de jeunes hommes atteints de cardiopathie prématurée. Dans tous ces essais, les sous-groupes de patients présentant un syndrome métabolique ou un diabète manifeste ont retiré de plus grands bienfaits relatifs et absolus du traitement par un fibrate que les patients ne présentant pas ces troubles.

La plus grande étude ayant évalué un fibrate en monothérapie était l'étude FIELD, qui a porté sur environ 10 000 patients atteints de diabète de type 2 et dont les critères d'évaluation principaux étaient la mort d'origine coronarienne et l'IM non mortel. Le traitement a donné lieu à une réduction non significative du risque de 11 %. L'essai a suscité des inquiétudes, car l'IM non mortel a significativement diminué de 24 % dans

le groupe de traitement actif, mais pas la mort attribuable à une coronaropathie, qui a connu une augmentation non significative de 11 % dans le groupe de traitement. On espère que les analyses des données de l'essai, actuellement en cours, expliqueront ultérieurement ces divergences dans les résultats. Fait intéressant, les analyses de sous-groupes *a posteriori* de l'étude FIELD ont montré des taux inférieurs de rétinopathie et une progression moindre ou une régression supérieure de l'albuminurie dans le groupe de patients recevant le fénofibrate.

Une méta-analyse de 18 essais sur les fibrates ayant porté sur 45 000 patients, publiée l'an dernier dans *The Lancet*, a établi un lien entre le traitement par un fibrate et plusieurs bienfaits statistiquement significatifs :

- Réduction de 10 % des manifestations cardiovasculaires correspondant au critère composite
- Réduction de 13 % des manifestations coronariennes
- Réduction de 19 % des manifestations coronariennes non mortelles
- Diminution de la progression de l'albuminurie et de la rétinopathie

En revanche, le traitement n'a pas entraîné de variations significatives de la mortalité toutes causes confondues ni de la mortalité d'origine cardiaque.

Essais ACCORD

L'essai le plus récent sur les fibrates a porté sur environ la moitié des 10 000 patients de l'essai ACCORD sur la glycémie. Les sujets, qui n'étaient pas retenus en fonction d'un taux élevé de TG ou d'un faible taux de C-HDL, ont reçu un traitement par statine et soit le fénofibrate, soit un placebo. On a observé dans le groupe de traitement une diminution non significative de 8 % des manifestations cardiovasculaires majeures mortelles ou non mortelles, le principal critère d'évaluation, et ce, même si les patients ayant un taux élevé de TG ou un faible taux de C-HDL ont davantage tiré profit du traitement sur le plan numérique (la différence étant une fois encore non significative), une constatation qui confirme les résultats d'autres études.

À la fin de l'étude, à l'instar de ce qui a été observé dans l'étude FIELD, le taux

de C-HDL avait augmenté uniquement de quelques points de pourcentage dans le groupe de traitement. Il semble donc que le fénofibrate n'augmente pas considérablement le taux de C-HDL à long terme. En revanche, le taux de triglycérides (TG) a significativement diminué avec le traitement par le fénofibrate. Le taux de C-LDL a progressivement diminué dans les deux groupes, probablement parce que les doses de statine ont été augmentées au cours de l'étude, à mesure que s'accumulaient les données sur la réduction du taux de C-LDL chez les patients atteints de diabète. De plus, les patients du groupe de traitement ont connu une diminution significative de la protéinurie. Cette étude ACCORD a aussi montré que l'association statine/fénofibrate était sûre, sans augmentation observée de la myosite.

L'étude ACCORD EYE évaluait l'effet de la réduction de la glycémie, de la diminution de la tension artérielle et de la prise de fénofibrate sur la progression de la rétinopathie. Étonnamment peut-être, c'est le fénofibrate qui était associé au plus grand bienfait sur le plan numérique. La réduction de la glycémie était associée à un bienfait, contrairement à la diminution de la tension artérielle. Certaines études sur les animaux et des données recueillies chez l'humain confirment l'idée selon laquelle les fibrates pourraient réduire les complications microvasculaires, mais les études publiées à ce sujet ne sont pas unanimes.

Essais sur la niacine

La niacine a été utilisée comme agent hypolipidémiant dès 1955. En plus de réduire significativement le taux de C-LDL, ce médicament continue d'être un des meilleurs agents pour augmenter le taux de C-HDL et réduire le taux de TG. Comme nous le savons tous, le défi consiste à obtenir des patients qu'ils continuent de prendre leur médicament à des doses suffisamment élevées.

Comme on le voit à la figure 5, les essais randomisés et contrôlés sur la niacine montrent un bienfait systématique contre l'athérosclérose. Toutefois, beaucoup de ces essais portent sur différentes associations médicamenteuses, et il est difficile de tirer des conclusions définitives à leur sujet (figure 5).

Les études angiographiques, comme les essais plus anciens FATS et SCRIP et les essais plus récents HATS et AFREGS, ont montré des atténuations de l'athérosclérose avec l'utilisation de la niacine. Dans l'étude ARBITER 6, des patients traités par une statine dont le taux de C-LDL était optimisé ont reçu soit l'ézétimibe soit la niacine. L'épaisseur intima-média carotidienne s'est améliorée dans le groupe sous niacine, mais pas dans le groupe sous ézétimibe. Le principal auteur de l'étude a conclu que l'augmentation du taux de C-HDL pourrait entraîner des bienfaits cardiovasculaires plus significatifs que la diminution du taux de C-LDL, mais la plupart des experts n'appuient pas cette conclusion. Étant donné que les sujets de l'étude avaient un très faible taux de C-LDL au départ, il n'est pas surprenant qu'ils n'aient pas retiré beaucoup plus de bienfaits de l'effet additionnel de diminution du taux de C-LDL de l'ézétimibe.

La niacine entraîne aussi un bienfait dans les études centrées sur les résultats. Dans le Coronary Drug Project, la niacine était associée à une réduction significative des manifestations à la fin de la période d'étude de 6 ans et à une diminution significative de la mortalité au suivi à 15 ans. L'étude

de Stockholm a donné des résultats semblables. Il a été avancé que l'AAS pris par les patients en prévention des bouffées vasomotrices, plutôt que la niacine elle-même, pourrait avoir été responsable du bienfait observé dans ces essais, et cet argument est relativement plausible. Les bouffées vasomotrices restent effectivement un problème, même avec les formes plus récentes de niacine, comme Niaspan à libération prolongée, et les données du marché semblent indiquer que moins de 10 % des ordonnances de Niaspan sont rédigées à la dose recommandée de 2 g, même si l'effet du médicament sur les lipides est bien moins net à la dose de 1 g.

L'effet potentiel d'augmentation de la glycémie associé à la niacine a soulevé l'inquiétude des chercheurs, bien que l'on s'entende actuellement pour dire qu'on pourrait y avoir accordé trop d'importance. Dans l'étude ADVENT, dans laquelle des patients atteints de diabète ont reçu Niaspan à raison de 1 000 ou de 1 500 mg/jour, le traitement avait entraîné une augmentation minime, voire nulle, du taux d'HbA_{1c} après 16 semaines. Il est vrai que les investigateurs étaient autorisés à ajuster le schéma médicamenteux antihyperglycémique des patients. Pourtant, la conclusion provisoire est que la niacine n'élève généralement pas la glycémie si les médicaments antihyperglycémiques sont ajustés au besoin. En fait, les résultats du suivi du Coronary Drug Project ont lié la niacine à une réduction des manifestations cardiovasculaires, même chez les patients dont le diabète est apparu pendant l'étude. D'autres recherches laissent envisager que les effets indésirables de la niacine sur la glycémie pourraient diminuer avec l'utilisation à long terme.

En résumé, les données dont on dispose actuellement suggèrent que la niacine aurait un bienfait cardiovasculaire dans divers sous-groupes de patients. Même si un essai de grande envergure portant sur les résultats avec la niacine, AIM-HIGH, a été arrêté en raison de son caractère superflu, un autre essai sur la niacine, HPS2 THRIVE, est toujours en cours. En fin de compte, toutefois, il pourrait être difficile d'évaluer si un quelconque bienfait de cet agent est uniquement attribuable à son effet d'augmentation du taux de C-HDL.

D^r Jacques Genest

Le C-HDL protège le système vasculaire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes :

- Médiation du transport inverse du cholestérol
- Puissants effets antioxydants
- Puissants effets anti-inflammatoires
- Amélioration de la fonction endothéliale vasculaire
- Promotion des cellules progénitrices endothéliales vasculaires
- Anti-apoptose
- Effets antithrombotiques
- Activité antitypanosomique

Dans quelle mesure ces effets se traduisent-ils par une diminution des manifestations cardiovasculaires? L'analyse *a posteriori* des données de plusieurs études cliniques (PROVE-IT, TNT et JUPITER) semble indiquer que lorsqu'un traitement par statine optimise le taux de C-LDL, le taux de C-HDL n'est plus un facteur prédictif de manifestations cardiovasculaires. Toutefois, ces études avaient une efficacité prédictive limitée. Si l'on s'était fié aux liens épidémiologiques entre le taux de C-LDL et le risque de manifestations cardiovasculaires à titre de guide en cardiologie préventive, les statines

Figure 5 : Acide nicotinique et athérosclérose : effet sur les résultats cliniques – Essais cliniques randomisés et contrôlés sur l'acide nicotinique et son effet sur le C-HDL et les résultats cliniques

| Études sources sur les résultats cliniques | Agent(s) particulier(s) | Patients recevant un traitement n/total (%) | Augmentation du taux de C-HDL (%) | Durée du suivi (ans) | Résultats [†] |
|--|--|---|-----------------------------------|----------------------|---|
| CDP | Niacine | 1119/8341 (13,4) | n.s. | 6 | Diminution (27 %) des IM non mortels |
| Suivi de l'étude CDP | Niacine | 1119/8341 (13,4) | n.s. | 15 | Diminution (11 %) des décès |
| Stockholm | Niacine + clofibrate | 279/555 (50,3) | n.s. | 5 | Diminution (26 %) des décès; diminution (36 %) des décès attribuables à la coronaropathie |
| HATS | Niacine + simvastatine | 38/160 (23,8) | 26 | 3 | Diminution (90 %) du premier événement cardiovasculaire (décès, IM, AVC ou revascularisation) |
| AFREGS | Niacine + gemfibrozil + cholestyramine | 71/143 (49,7) | 36 | 2,5 | Diminution (13 %) du critère d'évaluation clinique composite comprenant angine de poitrine, IM, AIT, AVC, décès et interventions cardiovasculaires; diminution de la sténose coronaire focale (critère d'évaluation secondaire) |

C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; CDP = Coronary Drug Project; Stockholm = Étude de Stockholm sur la prévention secondaire des cardiopathies ischémiques; HATS = HDL Atherosclerosis Treatment Study; AFREGS = Armed Forces Regression Study; n.s. = non signalé; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral; AIT = accident ischémique transitoire
[†] Les décès représentent la mortalité toutes causes confondues
 Adapté avec la permission de Singh IM et al. JAMA 2007;298:786-798.

ne seraient pas utilisées aujourd'hui. Ainsi, les essais cliniques sont la meilleure (et la seule) façon de déterminer si une approche thérapeutique est efficace, et l'utilisation future des médicaments qui augmentent le taux de C-HDL dépendra des études centrées sur les résultats.

L'inhibition de la CETP : la nouvelle frontière?

Les inhibiteurs de la CETP ciblent une seule des voies métaboliques complexes des HDL. Dans une certaine mesure, l'inhibition de la CETP comme cible thérapeutique a une certaine plausibilité sur le plan biologique. La CETP médie l'échange équimolaire d'esters de cholestérol contre des triglycérides entre les lipoprotéines (principalement les HDL et les lipoprotéines contenant de l'apo-B). Cependant, il semble que la CETP peut aussi favoriser le transport *net* des esters de cholestérol vers les lipoprotéines riches en apo-B, modulant ainsi la transformation des HDL en particules faibles en lipides. L'inhibition de la CETP peut contrer ce processus.

Données cliniques

Torcetrapib

Le débat autour de l'inhibition de la CETP a été bien traité dans la documentation. Les recherches cliniques sur le torcetrapib, un inhibiteur de la CETP, ont été arrêtées en 2007 pour préserver la sécurité des patients. Dans l'essai ILLUMINATE, qui a mené à cette décision, les patients traités par le torcetrapib ont connu une augmentation de 72 % de leur taux de C-HDL et une diminution de 25 % de leur taux de C-LDL par rapport à ceux qui recevaient le placebo. Malgré ces résultats encourageants, le traitement était associé à un risque de mortalité deux fois plus élevé – probablement en raison des effets du médicament en dehors de sa cible. Nous savons aussi que la tension artérielle des patients du groupe sous torcetrapib a augmenté. Même si l'augmentation de la mortalité n'était pas significative sur le plan statistique, elle a soulevé suffisamment d'inquiétudes pour que la Food and Drug Administration (FDA) exige la fin de l'essai.

Dalcetrapib

Le dalcetrapib, un autre inhibiteur de la

CETP, diffère du torcetrapib en ce sens qu'il contient un groupe sulfhydryle actif, qui forme un lien covalent avec la CETP. Ainsi, en induisant un changement de conformation dans la molécule de CETP, le dalcetrapib inhibe les interactions de la CETP avec les lipoprotéines. Le dalcetrapib peut être prescrit en toute sécurité avec d'autres médicaments, encore que l'exposition plasmatique au dalcetrapib puisse être réduite lorsque ce médicament est administré en concomitance avec la plupart des statines (exception faite de la pravastatine).

Le dalcetrapib est efficace pour inhiber l'activité de la CETP et augmenter le taux de C-HDL à des doses de 300, de 600 et de 900 mg. Il affiche une bonne courbe dose-réponse à ces doses; toutefois, on commence à observer une efficacité décroissante à la dose de 600 mg.

Dans un essai de phase IIb sur ce médicament, la dose de 600 mg a entraîné des améliorations significatives de plusieurs paramètres clés par rapport au placebo. En plus d'augmenter efficacement le taux de C-HDL, le médicament était bien toléré et n'a causé aucune variation significative de la tension artérielle ni aucune réaction indésirable cardiovasculaire (figure 6).

Les recherches ont établi un lien entre le dalcetrapib et une augmentation de la quantité de particules pré- β HDL1, dont on pense qu'elles jouent un rôle actif dans la promotion de l'efflux de cholestérol cellulaire. Cependant, ce médicament ne semble pas avoir d'effet sur l'échange des lipides entre les HDL3 et les HDL2. Étant donné qu'il n'agit pas uniformément sur toutes les voies de la CETP, le dalcetrapib sera vraisemblablement positionné comme un modulateur plutôt qu'un inhibiteur de la CETP.

Ces données ont justifié le passage aux études de phase III. Le programme d'études de phase III sur le dalcetrapib, appelé dal-HEART, vérifiera l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du taux de C-HDL par l'inhibition de la CETP atténuerait le risque cardiovasculaire. Le principal essai du programme de phase III, dal-OUTCOMES, porte sur plus de

Figure 6

| Paramètre | Dalcetrapib à 600 mg (n = 67) |
|---------------------|-------------------------------|
| C-HDL | +29,1 % |
| Activité de la CETP | -22,4 % |
| Masse de la CETP | +77,5 % |
| Apo-AI | +12,6 % |
| Apo-AII | +7,4 % |

Stein et al. Am J Cardiol 2009;104:82-91

15 000 patients atteints de coronaropathie stable, trois mois après un syndrome coronarien aigu (SCA) récent. Une fois le traitement médical standard optimisé, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le dalcetrapib ou un placebo. Les principaux critères d'évaluation sont le décès attribuable à la coronaropathie, les manifestations coronariennes majeures et l'AVC mortel ou non mortel. Entrepris en 2008, l'essai se poursuivra jusqu'à ce que 1 600 manifestations aient été observées, et on s'attend à obtenir des résultats en 2013.

Parmi les autres essais du programme de phase III, on note :

- dal-VESSEL : pour évaluer l'effet du dalcetrapib sur la fonction endothéliale et la tension artérielle, dont les résultats ont été récemment présentés lors du congrès 2011 de l'ESC et qui indiquent que le traitement par le dalcetrapib n'est pas associé à un effet indésirable sur la fonction endothéliale.
- dal-PLAQUE : pour évaluer l'effet du dalcetrapib sur l'inflammation et sur la taille et le fardeau de la plaque, dont les résultats ont aussi été présentés récemment au congrès 2011 de l'ESC et qui montrent que le traitement par le dalcetrapib a un effet bénéfique sur l'évolution et l'inflammation de la plaque.
- dal-PLAQUE 2 : pour évaluer l'effet du dalcetrapib sur l'évolution de la maladie athérosclérotique
- dal-ACUTE : pour évaluer l'effet du dalcetrapib sur le taux de C-HDL lorsque le traitement est instauré dans la semaine qui suit la survenue d'un SCA

L'étude dal-ACUTE est particulièrement intéressante, car si le C-HDL a des effets aigus sur les cellules endothéliales vasculaires, les cellules progénitrices endothéliales et la production de monoxyde d'azote, le meilleur moment pour faire augmenter le taux de C-HDL serait pendant ou immédiatement après un SCA.

Anacetrapib

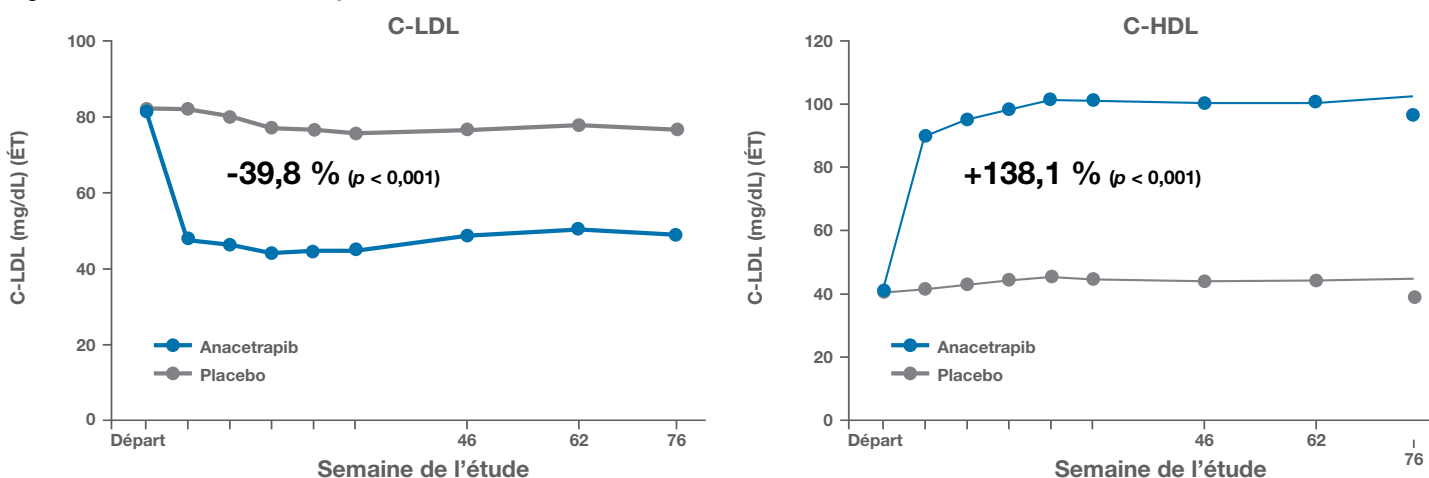
L'anacetrapib a une structure plus proche de celle du torcetrapib que de celle du dalcetrapib. Certaines données tirées d'études de cultures cellulaires laissent envisager que l'anacetrapib favorise l'efflux du cholestérol cellulaire. De même, le C-HDL traité par l'anacetrapib semble plus efficace que le C-HDL de type sauvage pour atténuer le processus inflammatoire (tel que mesuré par la sécrétion de protéine inflammatoire des macrophages de type alpha et d'interleukine-6). Contrairement au dalcetrapib, l'anacetrapib est associé à une diminution des pré- β HDL1 dans les études sur le plasma humain.

L'essai qui a attiré l'attention sur l'anacetrapib, DEFINE, évalua l'effet de ce médicament sur les paramètres lipidiques de patients atteints de coronaropathie ou présentant des équivalents de risque de coronaropathie. Des patients traités par statine recevaient pendant 76 semaines soit l'anacetrapib à 100 mg soit un placebo, puis étaient soumis à un suivi de trois mois après l'étude. Les principaux critères d'évaluation étaient la variation du taux de C-LDL et la tolérabilité. Non seulement le taux de C-LDL avait-il diminué de 40 % à la fin de l'étude, mais le taux C-HDL avait augmenté d'un pourcentage considérable, soit 138 %. Le taux de lipoprotéines (a) avait aussi significativement diminué. Le médicament semble sûr et bien toléré, sans effet sur la tension artérielle ni sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Le programme d'études de phase III sur l'anacetrapib tourne autour de l'essai REVEAL d'une durée de 4 ans, auquel participeront environ 30 000 patients dans le monde, dont 3 500 au Canada. Tous les patients recevront de l'atorvastatine et seront répartis aléatoirement pour prendre l'anacetrapib à 100 mg ou un placebo. Le principal critère d'évaluation est le décès d'origine coronarienne, l'infarctus du myocarde ou la revascularisation coronarienne. Lorsque l'essai sera terminé, nous disposerons avec un peu de chance de données pour différencier l'anacetrapib, un puissant médicament augmentant le taux de C-HDL, du dalcetrapib, un médicament qui augmente moins considérablement le taux de C-HDL, mais qui favorise la formation de pré- β HDL1.

Les agents modulant le C-HDL pourraient bien être la nouvelle frontière dans la prise en charge du risque cardiovasculaire, et la manière dont nous augmentons le taux de C-HDL pourrait se révéler pertinente.

Figure 7 : Effets de l'anacetrapib sur les taux de C-LDL et de C-HDL



Cannon CP et al. N Engl J Med 16 décembre 2010;363(25):2406-15

Canadian Cardiovascular Research Network : *Leading Edge* est publié par le CCRN. 301-3, Conestoga Drive, Brampton (Ontario) L6Z 4N5 Téléphone : 905-453-8885 Télécopieur : 905-456-8885. info@ccrnm.com

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, en entier ou partiellement, sans la permission écrite des éditeurs.

Les opinions exprimées sont celles des participants et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. Tout traitement mentionné dans ce rapport doit être utilisé conformément à l'information posologique reconnue au Canada. Tous les produits ainsi que toutes les utilisations et posologies actuellement à l'étude ne font l'objet d'aucune allégation ni garantie. Le Canadian Cardiovascular Research Network n'assume aucune responsabilité quant au contenu. Tous droits réservés. © 2011.

Les rédacteurs souhaitent souligner l'engagement majeur envers la formation continue impartiale au sein de la communauté des soins cardiovasculaires démontré par Hoffmann-La Roche (Canada) Ltée, dont la contribution financière sous la forme d'une subvention à l'éducation sans restriction rend possible la publication de *Leading Edge*.

Hoffmann-La Roche (Canada) Ltée ne peut recommander l'utilisation de tout produit mentionné d'une quelconque manière autre que les indications de la monographie. Tout produit mentionné doit être utilisé conformément à la monographie du fabricant. Le fabricant ne peut approuver l'utilisation de son produit d'une quelconque autre façon. Avant de prescrire tout médicament, veuillez vous reporter à la monographie de produit correspondante. Le contenu de cet article est de l'entière responsabilité des auteurs et des réviseurs.

Le commanditaire n'exerce aucun contrôle rédactionnel. Offert comme un service à la communauté médicale par Hoffmann-La Roche (Canada) Ltée.