

## REVEAL

### Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid modification

## I Contexte et hypothèse

L'anacetrapib est un inhibiteur de la CETP (cholesteryl ester transfer protein) avec deux effets bien connus : augmentation importante du HDL-cholestérol, et baisse modérée du LDL-cholestérol. Il est prouvé de longue date en épidémiologie que plus les patients ont un HDL-c bas et plus le risque cardiovasculaire est important.

Ainsi, de nombreuses études portant sur les inhibiteurs de la CETP ont été lancées ces dernières années avec pour objectif l'évaluation de l'effet d'une augmentation du HDL-c sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Cependant, les échecs se sont accumulés avec en 2006 l'essai **ILLUMINATE** qui enterrait le torcetrapib du fait d'une augmentation du risque relatif de décès de 60 % à un an probablement par un effet vasopresseur, puis en 2012 l'essai **dal-OUTCOME** montrant l'absence d'efficacité du dalcetrapib. Et enfin, en 2015 c'est au tour de l'essai **ACCELERATE** de mettre fin au développement de l'evacetrapib, de nouveau pour inefficacité.

Une hypothèse possible à ces échecs a été proposée par l'étude **CANHEART**, présentée cette année qui révèle une augmentation significative de la mortalité non cardiovasculaire pour un HDL > 0,70 g/L chez les hommes et un HDL > 0,90 g/L chez les femmes. La question d'une « courbe statistique en J », déjà décrite pour la pression artérielle, semblerait donc s'appliquer également pour décrire la relation entre taux de HDL-c et événements cliniques.

C'est donc dans ce contexte relativement mitigé sur l'intérêt des inhibiteurs de la CETP que l'étude **REVEAL** a créé la surprise lors de l'ESC 2017 de Barcelone annonçant une efficacité de l'anacetrapib chez des patients en prévention secondaire.

## I Critères d'inclusion

Patients de plus de 50 ans atteints d'une maladie cardiovasculaire et déjà traités intensivement par atorvastatine (20 ou 80 mg/j ; 10 ou 20 mg/j en Chine).

## II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude randomisée, multicentrique internationale au sein de 13 pays, en double aveugle.

Les patients ont reçu soit 100 mg/j d'anacetrapib soit un placebo.

OCTOBRE / NOVEMBRE 2017

## I Critères de jugement

- **Critère principal :**

Critère composite comprenant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou revascularisation myocardique.

- **Critère secondaire :**

Survenue d'AVC ischémique, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et revascularisation myocardique.

## I Population

Recrutement de 30 449 patients dans 13 pays et 400 centres en Europe, en Amérique du Nord et en Chine, entre août 2011 et octobre 2013, avec 15 225 patients randomisés dans le groupe anacetrapib et 15 224 randomisés dans le groupe placebo.

L'âge moyen était de 67 +/- 8 ans, 84% étaient des hommes, 88% avaient des antécédents de maladie coronaire, 22% avaient une maladie cérébro-vasculaire et 37% étaient diabétiques. Une période de run-in et de dépistage pré-randomisation a permis de garantir que tous les participants recevaient des doses appropriées d'atorvastatine et que les concentrations moyennes de LDL-c et de HDL-c correspondaient bien à celles prévues dans le protocole de l'étude, à savoir respectivement 61 mg/dL et 40 mg/dL.

## I Résultats

- **Critère de jugement principal :**

Après 4 ans de suivi moyen, le traitement par anacetrapib a été associé à une baisse de 9 % du critère primaire d'évaluation par rapport au placebo (10,8 % vs 11,8 %; RR=0,91, IC 95 % : 0,85 à 0,97; p=0,004).

- **Critère secondaire :**

Aucun effet n'a été observé sur les AVC ischémiques. L'ajout d'anacetrapib au traitement intensif par statine était associé à une diminution modeste du risque de développer un diabète (-0,6%, p=0,005). La mortalité toutes causes n'est pas diminuée de façon significative (HR 0,97, IC 95 % : 0,89-1,05).

- **Analyses de sous-groupes**

Les résultats sur le critère de jugement principal étaient similaires pour les 23 sous-groupes pré-spécifiés.

• **Evènements indésirables et tolérance**

Bonne tolérance globale de l'anacetrapib avec absence de sur-risque concernant les effets secondaires potentiellement liés à une baisse du LDL-c comme la mortalité non vasculaire et la toxicité hépatique, musculaire, cognitive ou cancéreuse. A noter quand même une petite augmentation de la pression artérielle (PA systolique : + 0,7 mmHg, p=0,002) et une légère diminution de la fonction rénale (risque de baisse du DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> augmenté de +0,84 %, p=0,04). Enfin, il s'agit d'un produit se concentrant dans les graisses corporelles pendant près d'un an, sans que l'on sache si cela a un effet délétère...

## II Conclusion / Discussion

L'étude **REVEAL** montre une efficacité de l'anacetrapib avec diminution significative de la survenue des évènements cardio-vasculaires (critère composite avec mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou revascularisation myocardique) chez les patients à risque cardiovasculaire élevé déjà traités par statines.

**Théo Pezel Hôpital Lariboisière - Paris**

*HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1217-1227*



## RÉACTION

Nicolas DANCHIN, HEGP Paris

Après plusieurs études défavorables ou neutres avec des inhibiteurs de la CETP, REVEAL montre un effet favorable, modeste (- 9 %), sur le critère principal, sans que l'on puisse réellement déterminer la part qui revient à l'augmentation du HDL-cholestérol et celle due à la baisse du LDL-cholestérol, qui n'est pas négligeable avec l'anacetrapib.

La question du bénéfice clinique lié à l'augmentation du HDL par des médicaments reste donc posée.



Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders

**www.e-cordiam.fr** ←