

L'ETUDE ENHANCE: INCERTITUDES CONCERNANT L'EFFICACITE DE L'EZETIMIBE

[Sur base du communiqué du 11/04/08 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et d'un commentaire sur l'utilisation de critères d'évaluation de substitution]

Les résultats d'une étude récente (ENHANCE) suscitent des doutes quant à l'intérêt de l'association d'ézétimibe à la simvastatine. L'utilisation de critères d'évaluation de substitution dans cette étude fait cependant l'objet de discussions. Dans l'attente d'études cliniques évaluant directement le risque d'accidents cardio-vasculaires, il paraît raisonnable de limiter l'utilisation de l'ézétimibe aux patients à risque cardio-vasculaire élevé en cas d'intolérance aux statines ou d'efficacité jugée insuffisante à la dose maximale tolérée.

L'ézétimibe est un hypolipidémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol. Sur base d'études montrant une diminution des taux de LDL-cholestérol (un critère d'évaluation de substitution, syn. critère d'évaluation intermédiaire ou *surrogate endpoint*), l'ézétimibe a été enregistré pour le traitement de certaines formes d'hypercholestérolémie, en association à une statine ou en monothérapie en cas d'intolérance aux statines. L'effet de l'ézétimibe sur la morbidité et la mortalité liées à l'athérosclérose n'est toutefois pas connu [voir Folia de mai 2004]. Malgré l'absence de preuves d'un effet favorable sur des critères d'évaluation cliniquement significatifs, l'ézétimibe a fait l'objet d'une promotion importante et son utilisation a fortement augmenté ces dernières années. Aux Etats-Unis, le nombre de prescriptions d'ézétimibe a augmenté entre 2002 et 2006 de moins de 1% à 15,2% du nombre total d'hypolipidémiants [*N Engl J Med* 2008;358:1819-28].

Des études cliniques évaluant l'effet de l'ézétimibe sur la progression de l'athérosclérose (étude ENHANCE) ou le ris-

que d'accidents cardio-vasculaires (étude IMPROVE-IT, encore en cours) n'ont été réalisées que tardivement. Les résultats de l'étude ENHANCE ont été publiés récemment, 18 mois seulement après la fin de l'étude [*N Engl J Med* 2008;358:1431-43 avec deux éditoriaux 1504-8]. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle d'une durée de 2 ans, chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale: l'effet sur la progression de l'athérosclérose carotidienne (évaluée sur base de l'épaisseur de l'intima-media) a été comparé entre :

- un groupe traité par la simvastatine (80 mg p.j.) en monothérapie, et
- un groupe traité par l'association simvastatine (80 mg p.j.) + ézétimibe (10 mg p.j.).

Bien que le taux de LDL-cholestérol avait diminué de 16,5% chez les patients traités par l'association de simvastatine et d'ézétimibe par rapport aux patients traités par la simvastatine seule, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la progression de l'athérosclérose carotidienne. Ces résultats suscitent des questions en ce qui concerne l'efficacité de l'ézétimibe.

Comme le soulignent les auteurs d'un commentaire dans le *JAMA* [2008 ; 299:1474-6], les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de critères d'évaluation de substitution tels que le taux de LDL-cholestérol ou l'épaisseur de l'intima-media ne suffit pas pour évaluer l'effet de l'ézétimibe sur le risque cardio-vasculaire. L'utilisation de critères d'évaluation de substitution permet d'évaluer d'emblée des médicaments dans une certaine mesure, et ce dans des études à petite échelle, mais de telles études ne permettent généralement pas de prédire l'efficacité sur la qualité de vie, la morbidité et la mortalité, ni l'innocuité des médicaments. C'est également ce qui ressort de l'expérience avec le torcétrapib, un hypolipidémiant qui n'a jamais été enregistré et commercialisé: une étude clinique à large échelle a montré une augmentation du risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs et de la mortalité, malgré une augmentation importante du taux de HDL-cholestérol. Sur base de ces

résultats, le développement du torcétrapib a été arrêté en décembre 2006.

En conclusion, il paraît important d'attendre les résultats d'études de morbidité/mortalité, à large échelle et à long terme, avant d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament, en particulier lorsque l'objectif est d'influencer les facteurs de risque cardio-vasculaires chez un grand nombre de patients. Dans l'attente de telles études, il convient certainement, avant d'instaurer un traitement par l'ézétimibe, d'utiliser une statine à dose optimale et d'encourager les patients à améliorer leur régime alimentaire et leur activité physique. L'utilisation d'ézétimibe doit être réservée aux patients à risque cardio-vasculaire élevé, et ce en monothérapie en cas d'intolérance aux statines, ou en association à une statine lorsque l'efficacité de celle-ci est jugée insuffisante à la dose maximale tolérée.

ERRATA DANS LE REPERTOIRE COMMENTE DES MEDICAMENTS 2008

- Chapitre 7.1. Glucocorticoïdes: le diabète sucré figure par erreur dans la rubrique indications. Le diabète sucré est bien une contre-indication.
- Chapitre 7.4.1.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action, 9^{ème} ligne : lire « hypoglycémie nocturne », au lieu de « hyperglycémie nocturne ».
- Chapitre 7.5.3. Cinacalcet , 6^{ème} ligne : lire « parathyroïde » au lieu de « surrénale ».

- Chapitre 9.2.2.8. Natalizumab : le symbole ▼ a été omis par erreur en regard de la spécialité Tysabri®.
- Chapitre 12.7. Pansements actifs : la catégorie de remboursement « a » a été mentionnée par erreur. Il s'agit plutôt d'une intervention forfaitaire de l'INAMI de € 20/mois et d'une intervention supplémentaire de € 0,25/conditionnement, pour les patients présentant des plaies chroniques [voir communiqué du 31/07/07 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web].