

**Michel Gerson**  
Endocrinologue  
Hôpital Monod  
Le Havre  
mgerson@  
ch-havre.fr

**Mots clés :**  
ézétimibe,  
dyslipidémie,  
données factuelles,  
médicament

Nous poursuivons avec cet article sur l'ézétimibe notre analyse des médicaments qui ont fait l'objet de rapports publics d'évaluation de l'Afssaps. L'ézétimibe (Ézetrol® cp 10 mg) a fait la preuve d'un effet hypocholestérolémiant en monothérapie ou en association avec une statine. En l'absence d'études comparant les diverses stratégies thérapeutiques possibles et d'essais de morbi-mortalité, sa place en thérapeutique reste imprécise et au mieux très limitée. De plus, la survenue de cas de rhabdomyolyse doit inciter le prescripteur à être très vigilant.

L'ézétimibe a été mise sur le marché en 2004 avec trois indications : l'hypercholestérolémie primaire en association avec une statine ou en monothérapie de deuxième intention, l'hypercholestérolémie familiale homozygote, la systérolémie homozygote. Notre propos se limitera à la première indication, la seule de pratique courante : les deux autres correspondent à des pathologies rares prises en charge en milieu spécialisé.

## L'ézétimibe, un nouvel hypocholestérolémiant



À « réserver »  
à certains cas

### Une baisse de 15 à 25 % du cholestérol LDL

L'ézétimibe bloque l'absorption intestinale du cholestérol total et des phytostérols, mais n'inhibe pas la synthèse du cholestérol au niveau hépatique (comme les statines) et n'augmente pas l'excrétion des acides biliaires (comme les résines). Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Plusieurs études cliniques randomisées ont démontré son effet hypocholestérolémiant.

#### En monothérapie

Deux études *versus* placebo ayant inclus au total 1 719 patients et d'une durée de 12 semaines ont montré, selon une analyse groupée, une diminution de 18 % du cholestérol LDL [1, 2].

#### En association avec une statine

Deux types d'essais cliniques randomisés ont été effectués [1-3] :

- Des essais comparant ézétimibe et placebo chez des patients traités par une statine et poursuivant ce

médicament. Le principal essai, figurant dans le dossier soumis à la Commission de la transparence, a duré 8 semaines et inclus 769 patients. Il a montré une réduction de 21,5 % du LDL-cholestérol dans le groupe traité [4].

- Des essais comparant deux stratégies, l'ajout de l'ézétimibe et l'augmentation de la posologie de la statine. Quatre essais d'une durée de 12 ou 14 semaines ont été effectués avec 4 statines : la lovastatine (non disponible en France), la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine [2, 3, 5]. Le protocole autorisant l'augmentation de la statine si besoin, ces essais comportent jusqu'à 8 ou 10 bras rendant plus complexe leur analyse. Par exemple, dans l'étude atorvastatine [6], la dose initiale d'atorvastatine de 10 mg (+ ézétimibe) ou 20 mg est doublée à la 5<sup>e</sup> puis à la 9<sup>e</sup> semaine pour atteindre 80 mg. Cette augmentation de la dose est décidée si le LDL-cholestérol est supérieur à 1 g/L.

Le rapport public d'évaluation de l'Afssaps [5] analyse les résultats « poolés » pour les 2 382 patients inclus dans ces études. La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol dans les groupes ézétimibe est de l'ordre de 13 à 20 % et cela sans influence de la dose de statine ; dans l'étude atorvastatine, l'association a permis d'accroître de 15 % la proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique (LDL-C < 1 g/L) [6].

On observe aussi une diminution significative des triglycérides de 7 à 10 % et une augmentation significative du HDL-cholestérol de 1,4 à 4,5 %, sauf pour l'association avec la pravastatine.

Enfin, un essai du même type effectué chez des patients diabétiques de type 2, montre une baisse supplémentaire de 20 % du LDL-cholestérol dans le groupe ézétimibe par rapport au groupe doublement de la dose de simvastatine [7].



## Des cas de rhabdomyolyse

Le rapport public d'évaluation de l'Afssaps [5] fournit des données de tolérance sur 4 700 patients. Il fait état d'une bonne tolérance en monothérapie et d'une fréquence d'augmentation des transaminases légèrement supérieure chez les patients traités par l'association ézétimibe + statine par rapport aux patients traités par statine seule (1,3 % *versus* 0,4 % selon le RCP). Il a fallu attendre la mise sur le marché pour détecter des effets indésirables sévères.

Nous avons déjà signalé dans *Médecine* les cas notifiés et publiés de rhabdomyolyse [8]. Des cas d'hépatite ont été notifiés au système de pharmacovigilance allemand [2].

En pratique, le prescripteur doit déclarer à son centre de pharmacovigilance tout effet indésirable grave susceptible d'être imputé à ce médicament.

résine, la colestyramine, et un fibrate : le gemfibrozil<sup>1</sup> (ces études sont référencées dans l'argumentaire des recommandations de l'Afssaps résumées dans ce numéro [10]) ?

Il n'y a pas actuellement de réponse claire à cette question. L'ézétimibe pourrait apparaître comme une alternative à la colestyramine pour laquelle nous ne disposons que d'une seule étude de morbi-mortalité et dont la tolérance digestive est médiocre. Mais l'ézétimibe n'a pas été comparé à la colestyramine comme il n'a pas été comparé au gemfibrozil.

Les seules stratégies comparées ont été l'addition d'ézétimibe *versus* l'augmentation de la dose de statines. *Rien ne prouve dans ces études qu'on n'ait pas intérêt de toute façon à augmenter la statine jusqu'à la posologie maximale, l'ézétimibe n'ayant d'indication qu'en l'absence d'atteinte de l'objectif à posologie maximale de la statine.*

Avec toutes ces inconnues à la fois en termes d'évaluation clinique et de pharmacovigilance, l'ézétimibe ne peut pour l'instant qu'avoir une place très limitée en soins primaires avec des indications au cas par cas.

## De nombreuses inconnues

Quelle est la place éventuelle de l'ézétimibe dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire début 2006... alors que nous disposons de trois statines qui ont fait la preuve de leur efficacité dans des études de morbi-mortalité [9] et que deux autres hypolipémiants ont fait la preuve d'une efficacité clinique au cours d'études de morbi-mortalité, une

1. Un deuxième fibrate, le fénofibrate, a fait l'objet d'un essai de morbi-mortalité cardiovasculaire (l'essai FIELD) portant sur 9 795 patients diabétiques de type 2 et publié récemment (Lancet. 2005;366:1849-61). Cet essai est négatif pour le critère de jugement principal (événement coronarien). Il montre aussi dans le groupe traité une réduction significative des infarctus non mortels, une augmentation non significative de la mortalité coronaire et une réduction significative pour des événements cardiovasculaires de toute catégorie. Bref, des résultats mitigés sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

### Références :

1. Commission de la transparence. Avis de la commission – Ézetrol® 10 mg. 26 novembre 2003. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
2. Ézetimibe (Ézetrol®). Un hypercholestérolémiant sans intérêt clinique démontré. *Rev Prescrire*. 2004;251:405-9.
3. Ballantyne CM. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J*. 2002;4(suppl J):J9-J18.
4. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
5. Ézetrol 10 mg – Ézetimibe MSD 10 mg. Rapport public d'évaluation/septembre 2004. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
6. Stein E, Stender S, Mata P, et al. Achieving lipoproteins goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia; efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004;148:447-55.
7. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005;7:88-97.
8. Gerson M. Atteintes musculaires liées aux hypolipémiants : l'ézétimibe aussi... *Médecine*. 2005;1:18.
9. Lièvre M, Cucherat M. Les statines : données factuelles 2005, première partie. *Médecine*. 2006;1:10-5.
10. La rédaction. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique : les trois points-clés de la recommandation de l'Afssaps (2005). *Médecine*. 2006;1:27-31.

## L'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie primaire

### En résumé :

1. Quelles sont les preuves de l'efficacité ?	<b>Insuffisantes</b>	Acceptables	Satisfaisantes
2. À quel niveau apprécier l'efficacité ?	Minime	<b>Modeste</b>	Efficace
3. Quelles sont les preuves de la tolérance ?	<b>Insuffisantes</b>	Acceptables	Satisfaisantes
4. À quel niveau apprécier la tolérance ?	Mauvaise	<b>Moyenne</b>	Bonne
5. Quel est le rapport bénéfice/risque ?	<b>Passable</b>	Moyen	Bon
6. Dans quelle fraction de la population définie par l'AMM le médicament peut-il être utilisé avec la plus grande efficacité ?	<b>Minoritaire</b>	Majoritaire	Totale
7. Transposabilité des données des essais à la pratique	Vraisemblablement non	<b>Incertaine</b>	Vraisemblablement oui
8. Progrès thérapeutique	Inexistant	<b>Mineur</b>	Majeur

### Les « plus » :

- Des résultats biologiques intéressants (baisse du LDL-C).

### Les « moins » :

- Trop d'inconnues en termes d'évaluation clinique et de pharmacovigilance.

### En pratique :

- Prudence : les preuves de l'efficacité sont incertaines, surtout si l'on raisonne en bénéfice/risque.
- À « réserver » à certains patients : sa place est très limitée en soins primaires avec des indications au cas par cas.



À ne pas utiliser



Attendre de nouvelles données



À réserver à certains cas



À utiliser dans l'ensemble de l'indication