



numéro 49
septembre 2003

Notes sur les technologies de la santé en émergence

L'ezetimibe pour abaisser la cholestérolémie

Sommaire

- ✓ **L'ezetimibe est le premier médicament d'une nouvelle classe, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol.**
- ✓ **Rien ne vient démontrer que l'ezetimibe diminue les taux de mortalité ou d'hospitalisation.**
- ✓ **En monothérapie ou associé au traitement existant par une statine, l'ezetimibe peut réduire le cholestérol sérique chez les personnes présentant un risque élevé de coronopathie éventuelle.**
- ✓ **À ce jour, les essais établissant l'innocuité et la tolérabilité de l'ezetimibe, seul ou combiné à une statine, se limitent à une période de 12 semaines.**

La technologie

L'ezetimibe, composé 2-azétidinone, diminue le taux d'absorption du cholestérol dans l'intestin grêle humain. Ce mécanisme d'action amène une baisse du cholestérol total (CT) à jeun et de la concentration du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL) en présence d'une élévation légère ou modérée du C-LDL ($\geq 3,4$ mmol/L mais $\leq 4,7$ mmol/L)¹.

Stade de la réglementation

En mai 2003, Merck Frosst-Schering Pharma, G.P., fabricants du médicament, ont obtenu l'autorisation de commercialiser l'ezetimibe (Ezetrol^{MC}) au Canada pour abaisser le cholestérol sanguin chez certaines personnes, en monothérapie ou associé à une statine, en tant que thérapie d'appoint au régime alimentaire². Le médicament peut être combiné à une statine dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale

(HF) homozygote, prédisposition génétique à l'élévation excessive du C-LDL². Aux États-Unis, l'ezetimibe est commercialisé sous l'appellation Zetia^{MC}.

Groupe cible

Une hausse du taux de C-LDL ou du ratio CT/cholestérol à lipoprotéines de haute densité (CT/C-HDL) compte au nombre des nombreux facteurs laissant entrevoir l'éventualité d'une coronopathie. La forme hétérozygote et la forme homozygote, plus grave, de l'HF se manifestent respectivement chez une personne sur 500 et une personne sur 1 000 000³. Par rapport à la population en général, ces patients subissent des complications de la coronopathie à un plus jeune âge.

En 1999, les complications de la coronopathie, notamment la mort soudaine, l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine, ont été à l'origine de 19,4 % de tous les décès au Canada⁴. En 2000-2001, elles ont provoqué 25 % de toutes les hospitalisations chez les hommes et les femmes âgés de plus de 50 ans⁴.

Pratique courante

Le traitement est instauré à la suite de l'évaluation du risque de coronopathie future (faible, modéré, élevé). Les mesures initiales ont pour objectif de modifier le régime alimentaire et les habitudes de vie. Si ces mesures sont insuffisantes ou si la personne présente un risque élevé (si elle souffre déjà de coronopathie, par exemple) la thérapie est plus énergique en faisant intervenir notamment le traitement médicamenteux.

Les lignes directrices actuelles préconisent une statine en tant que médicament de première intention^{5,6}. Si l'objectif en matière de lipidémie

Tableau 1 : Essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo

Thérapie (nbre d'ECR / nbre de patients)	Dose (durée)	Âge moyen	% risque élevé ^a (% coronop- athie)	C-LDL initial moyen ^b	C-LDL moyen à la fin du traitement (IC de 95 %)	Ratio CT / C-HDL initial moyen	Ratio CT / C-HDL moyen à la fin du traitement (IC de 95 %)
Ezetimibe ^{9,14-16} seul ^c (2 / 1 719)	10 mg le matin (12 sem.)	58,1 ^d	29,6 ^e (5,8 %) ^d	4,3 mmol/L	3,5 (3,4 à 3,6)	4,8	4,1 (PI) ^e
Ezetimibe ¹⁰ associé au traitement existant par une statine (1 / 769)	10 mg le matin (12 sem.)	60,0	100 (≤ 68 %) ^f	3,6 mmol/L	2,8 (2,7 à 2,9)	4,6	3,9 (3,8 à 4,0)

^aEn vertu du National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel II)¹⁷; ^bune méthode directe de détermination du C-LDL est indiquée; ^cd'après l'analyse des données regroupées car les données de chacun des essais n'étaient pas disponibles; ^destimé en fonction d'autres renseignements; ^e($p \leq 0,01$); ^fces patients souffraient déjà de coronopathie ou de diabète; PI = pas indiqué.

n'est pas atteint, la stratégie thérapeutique est alors modifiée, par l'intensification de l'intervention sur le mode de vie, l'augmentation de la dose de la statine ou par la combinaison de la statine avec un chélateur des acides biliaires (cholestyramine, colestipol ou colesevelam, ce dernier n'étant pas disponible au Canada), un inhibiteur de l'absorption du cholestérol (ezetimibe), la niacine, une fibrates (gemfibrozil, bezafibrate, fénofibrate) ou de l'huile de saumon^{5,6}. Les personnes présentant un risque très élevé et réfractaires au traitement médical devront peut-être s'en remettre à l'aphérese plasmatique.

Données probantes

Aucun des essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR)⁷⁻¹⁴ n'est suffisamment long ou doté de la puissance statistique nécessaire pour déceler les différences entre les interventions sur le plan de l'évolution de l'état de santé des patients, plus précisément en ce qui concerne la mortalité ou l'hospitalisation. Les caractéristiques des essais cliniques dans le cadre desquels les participants aux prises avec une élévation du cholestérol (C-LDL $\geq 3,4$ mmol/L et triglycérides (TG) $\leq 3,95$ mmol/L) sont répartis de façon aléatoire dans les groupes de l'ezetimibe et du placebo sont présentées au tableau 1.

L'effet de réduction du cholestérol est démontré par quatre ECR factoriels (n=2 742) de 12 semaines comparant l'ezetimibe, une statine (atorvastatine, lovastatine, simvastatine, pravastatine), l'ezetimibe associé à une statine et le placebo chez des adultes présentant une élévation du cholestérol (C-LDL de 3,8 mmol/L à 6,5 mmol/L, TG $\leq 3,95$ mg/dL)^{7,8,13,18}. L'ezetimibe seul n'abaisse pas le cholestérol autant que le fait la statine, mais lorsqu'il est combiné à une statine, l'effet est supérieur à celui produit par son emploi ou celui d'une statine en monothérapie¹⁹. L'ampleur de l'effet varie selon la dose et la statine utilisée.

Hypercholestérolémie familiale : Un ECR^{11,19} (n=50) compare l'ezetimibe ou le placebo associé à l'atorvastatine ou à la simvastatine (40 mg ou 80 mg) chez des personnes atteintes d'HF homozygote, en vertu d'un diagnostic clinique ou génétique, et présentant une élévation du cholestérol (C-LDL $\geq 2,6$ mmol/L, TG $\leq 3,95$ mmol/L en dépit d'un traitement par l'atorvastatine ou la simvastatine à la dose de 40 mg). Comparativement à l'atorvastatine ou à la simvastatine à dose élevée (80 mg), l'ezetimibe à raison de 10 mg combiné à l'une ou l'autre des statines, à la dose de 40 mg ou de 80 mg, produit une diminution supplémentaire du C-LDL (14,1 %; IC de 95 % : 4 % à 24 %) sans réduire de façon notable ($p=0,27$) le ratio CT / C-HDL (6,4 %; IC de 95 % : -10,3 % à 23 %).

Effets indésirables

Dans les études de huit ou douze semaines, l'ezetimibe, seul ou associé à une statine, ne modifie pas de façon marquée le taux d'incidents indésirables graves ou d'abandons pour cause d'effets indésirables¹⁵. La surveillance des paramètres hépatiques est de mise lorsque l'ezetimibe est combiné avec une statine, vu qu'une élévation de la concentration des enzymes indicatrices d'atteinte hépatique a été constatée². À souligner que des cas d'œdème de Quincke et de rash ont été rapportés dernièrement²⁰.

Administration et coût

Le fabricant propose l'ezetimibe au prix de 1,58 \$ le comprimé de 10 mg. La posologie est de 10 mg une fois par jour, en monothérapie ou associé à une statine.

Activités dans le domaine

D'autres inhibiteurs de l'absorption du cholestérol sont présentement à l'étude, notamment les inhibiteurs de la protéine de transfert de l'ester de cholestéryle, l'acyl-CoA : cholestérol acyl-transférase, de la protéine de transport iléal des acides biliaires et de la protéine de transfert TG microsomale; les phytostérols et les phytostérols modifiés. De nouvelles formulations de niacine et de la combinaison niacine-statine sont commercialisées à l'étranger²¹.

Taux d'utilisation

D'après l'expérience américaine depuis la mise sur le marché du médicament²² et à la suite de l'approbation des nouvelles lignes directrices de pratique en matière de dyslipidémie⁵, il est fort probable que l'usage du médicament se répandra à grande échelle. Au Canada, les données rétrospectives à court terme révèlent que l'adoption des nouveaux hypolipémiants se fait à un rythme rapide^{23,24}, même s'il est démontré que la niacine, la cholestyramine et certaines statines produisent une réduction de la mortalité et de la morbidité associées à la coronopathie.

La niacine, la cholestyramine, les fibrates et les statines par suite d'une augmentation de la dose ou de la puissance, le cas échéant, représentent de judicieuses solutions de rechange à l'ezetimibe. Mais elles paraîtront sans doute moins attrayantes en raison des problèmes que posent les effets indésirables et la tolérance ou l'observance thérapeutique du malade.

Questions d'implantation

Des essais cliniques évaluant l'innocuité et la tolérabilité du médicament pendant une période plus longue que 12 semaines sont en cours^{15,25}. Des réactions indésirables graves au médicament, inconnues jusque là, surviennent à plus haute fréquence une fois la commercialisation autorisée²⁶.

Les analyses coût-efficacité prédisant une diminution de la mortalité et de la morbidité reposent vraisemblablement sur les résultats d'ECR de brève durée. Ces résultats pourraient surestimer l'effet réel en pratique²⁷.

L'argument voulant que les patients qui atteignent les objectifs déterminés quant aux divers éléments de la lipidémie soient plus nombreux grâce à l'ezetimibe saura être persuasif certes, en dépit des conséquences inconnues et des coûts accrus. Des données probantes issues d'essais cliniques récents sur des statines indiquent que les bienfaits potentiels varieraient selon le risque global de coronopathie, plutôt qu'en fonction de la concentration sanguine de cholestérol²⁸⁻³⁰. La théorie selon laquelle la réduction du taux de cholestérol s'accompagnerait d'une réduction proportionnelle de la mortalité et de l'hospitalisation est mise à l'épreuve par l'utilisation des statines³¹.

Références

1. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106(15):1943-8.
2. *Product monograph: EZETROL™ (ezetimibe)*. Kirkland (QC): Merck Frosst-Schering Pharmaceuticals; 2003 May 6. Available: http://www.merckfrosst.ca/e/products/monographs/EZETROL_842-b_6_03-E.pdf (accessed 2003 Jul 3).
3. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of intermediary metabolism. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001. p.2249.
4. Heart and Stroke Foundation of Canada. *The growing burden of heart disease and stroke in Canada 2003*. Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada; 2003. Available: http://www1.heartandstroke.ca/images/English/F438_Eng_Manual_FNL.pdf.
5. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): final report*. Washington: National Department of Health and Human Services; 2002 Sep. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf> (accessed 2003 May 14).
6. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000;162(10):1441-7. Available: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/162/10/1441.pdf>.
7. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15.
8. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2125-34.
9. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
10. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91.
11. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105(21):2469-75.
12. Lipka L, Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Melani L, LeBeaut A, et al. Results of ezetimibe co-administered with lovastatin in 548 patients with primary hypercholesterolemia [abstract]. XIVth World Congress of Cardiology; 2002 May 5; Sydney, Australia.
13. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Ezetimibe co-administered with pravastatin in 538 patients with primary hypercholesterolemia [abstract]. XIVth World Congress of Cardiology; 2002 May 5; Sydney, Australia.

Ce résumé a été préparé par **Don R. Husereau, B.pharm., M.Sc., OCCETS**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Marcelo C. Shibata, M.D.

Cardiologue en poste et enseignant clinicien
Misericordia Hospital et Université de l'Alberta
Division de cardiologie
Edmonton (Alberta)

Jiri Frohlich, M.D., F.R.C.P.C.

Directeur de l'enseignement
St. Paul's Hospital Healthy Heart Program
Professeur de pathologie et de médecine
de laboratoire
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Michael Marentette et Pierre MacNeil
Merck Frosst et Schering Pharmaceuticals
Kirkland (Ontario)

**Ruth L. Collins-Nakai, M.D., M.B.A.,
F.R.C.P.C., F.A.C.C.**

Présidente, Conseil consultatif scientifique de
l'OCCETS
Cardiologue, Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

ISSN 1488-6332 (en ligne)

ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention

de poste-publications : 40026386