

L'ÉZÉTIMIBE ET LA SIMVASTATINE APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU: L'ÉTUDE IMPROVE-IT

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 18/06/15]

Ajouter de l'ézétimibe à la simvastatine 40 mg chez des patients à risque élevé avec un taux de LDL-cholestérol relativement bas peut entraîner un bénéfice limité en prévention secondaire des événements cardio-vasculaires. L'étude IMPROVE-IT ne répond toutefois pas à la question de la place de l'ézétimibe dans le traitement hypolipidémiant intensif vu l'absence de données comparatives avec un traitement intensif par une statine.

Les résultats de l'étude IMPROVE-IT¹ ainsi qu'un éditorial à ce sujet sont parus récemment dans *The New England Journal of Medicine*. Cette étude qui avait été présentée au congrès de l'*American Heart Association* en novembre 2014, a déjà été discutée dans la rubrique "Bon à savoir" dans les *Folia* d'avril 2015, en raison du vif intérêt qu'elle a suscité dans le monde médical.

La publication intégrale confirme les données qui étaient déjà disponibles: l'ajout d'ézétimibe à raison de 10 mg par jour à la simvastatine à raison de 40 mg par jour entraîne après 7 ans de traitement une diminution limitée du nombre d'événements cardio-vasculaires (32,7 versus 34,7%), mais ne diminue pas la mortalité.

Quelques commentaires

- La plus faible incidence d'événements cardio-vasculaires avec l'ézétimibe, bien que statistiquement significative, est modeste d'un point de vue clinique. Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation composite étendu (mortalité cardio-vasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable nécessitant une réhospitalisation et une revascularisation coronaire). Le NNT est de 50 sur une durée de 7 ans: 50 patients devaient être traités par l'ézétimibe pendant 7 ans pour éviter un événement supplémentaire. La mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire n'avaient pas diminué

de manière significative avec l'ézétimibe. Les effets indésirables parmi lesquels aussi des problèmes musculaires et des cancers, ne différaient pas de manière significative.

- La population de l'étude est une population fortement sélectionnée. Il s'agissait de patients avec un risque cardio-vasculaire élevé connu, ayant présenté de plus un syndrome coronarien récent, et présentant un taux de LDL-cholestérol relativement faible lors du lancement de l'étude (50-100 mg/dl en cas de traitement hypolipidémiant préalable et 50-125 mg/dl chez les patients qui ne prenaient pas encore de médicaments hypolipidémiant). Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés à des patients avec un plus faible risque cardio-vasculaire, ni à des patients qui présentent un taux LDL-cholestérol fortement augmenté.
- Au début de l'étude, le LDL-cholestérol était de 94 mg/dl dans les deux groupes traités; après 7 ans, le LDL-cholestérol avait diminué jusqu'à 54 mg/dl avec l'ézétimibe + la simvastatine, et jusqu'à 70 mg/dl avec la simvastatine seule. La diminution plus prononcée du LDL-cholestérol chez les patients traités par l'ézétimibe est considérée par certains, également par les auteurs de l'éditorial dans *The N Engl J Med*, comme une confirmation de l'hypothèse qu'une réduction de LDL-cholestérol serait un bon marqueur de la diminution du risque cardio-vasculaire.

1 *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMoa1410489), avec un éditorial (doi: 10.1056/NEJMe1507041), publication en ligne le 03/06/2015.

Un lien causal entre le taux de LDL-cholestérol et la diminution du risque cardiovasculaire n'a cependant pas été démontré, et on ne peut pas non plus affirmer que les médicaments (à venir) qui diminueront le LDL-cholestérol pourraient avoir un impact favorable sur le risque cardio-vasculaire.

- L'étude présente un certain nombre de limites méthodologiques: le taux d'abandons dans l'étude était élevé et le protocole d'étude a été adapté sur certains points (durée de l'étude, nombre de participants exigé) au cours de l'étude.

TOP 25 DES MÉDICAMENTS DANS LES DÉPENSES SOINS AMBULATOIRES DE L'INAMI EN 2014

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 08/10/15]

Comme chaque année, les dépenses de l'INAMI pour les médicaments dans le secteur ambulatoire ont été publiées début octobre. Il s'agit du top 25 des médicaments remboursés délivrés dans les officines publiques en 2014. Les dépenses sont classées par principe actif [voir 'Infospot': publications sur les médicaments (via www.inami.fgov.be; terme de recherche: "Infospot")]. Cette liste fournit plusieurs informations intéressantes.

La liste contient d'une part des médicaments coûteux qui sont utilisés par un nombre assez restreint de patients, tels que p.ex. l'adalimumab et l'etanercept, des inhibiteurs du TNF utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, ou des facteurs de coagulation pour les patients atteints d'hémophilie. D'autre part, la liste contient des médicaments moins coûteux, qui sont en revanche utilisés par un très grand nombre de patients. Parmi ce groupe de médicaments, nous en avons sélectionné quelques-uns que nous commentons de manière plus détaillée ci-après.

Dans le top 25, on trouve 3 statines: l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. En 2014, un remboursement a été effectué pour 1.363.761 patients traités par l'une de ces 3 statines, un nombre qui ne cesse de croître chaque

année. La 3^e place du top 25 est occupée par la rosuvastatine, prescrite à 21 % des patients traités par une statine. La rosuvastatine est environ trois fois plus coûteuse que les autres statines, et représente la moitié du budget de l'INAMI alloué aux statines. L'importante consommation de la rosuvastatine contraste avec les données scientifiques qui justifient un champ d'application plus réduit pour la rosuvastatine [voir Folia de juillet 2015].

D'autres médicaments fréquemment prescrits dans le secteur ambulatoire sont les IPP. Dans le top 25, on trouve 2 IPP: le pantoprazole et l'oméprazole. En 2014, un remboursement a été effectué pour un total de 1.715.177 patients traités par l'un de ces IPP, un nombre qui reste stable ces dernières années. Le pantoprazole occupe actuellement la 5^e place; l'oméprazole qui était fréquemment utilisé auparavant est relégué à la 9^e place. Il n'a jamais été démontré que les divers IPP diffèrent de manière cliniquement significative en termes d'efficacité ou d'innocuité. Le pantoprazole étant seulement un substrat et non un inhibiteur du CYP2C19 (ce qui est le cas pour l'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole), il est associé à un risque plus faible d'interactions médicamenteuses, ce qui peut s'avérer avantageux chez un patient polymédiqué.