

# Quelle place pour l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie ?

Ezetrol® (ézétimibe) ou Inegy® (ézétimibe + simvastatine)

Mise à jour novembre 2009

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. Il peut être utilisé, en association à une statine ou en monothérapie, pour réduire une hypercholestérolémie, mais sous certaines conditions précises.

## Bien évaluer l'effet d'une statine à dose appropriée avant d'associer l'ézétimibe

### Une efficacité sur la morbi-mortalité non démontrée à ce jour

- Ezetrol® (10 mg d'ézétimibe par comprimé) **en association à une statine** est indiqué comme traitement adjuvant au régime :
  - ▶ chez les patients ayant une **hypercholestérolémie primaire** (familiale hétérozygote ou non familiale) et qui ne sont **pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule** ;
  - ▶ ainsi que chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote.Il est indiqué **en monothérapie**, comme adjuvant au régime, chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale), **lorsqu'un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré**. Ezetrol® est aussi indiqué, comme adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie homozygote.
- **Plusieurs statines ont démontré leur efficacité sur la réduction du risque de survenue d'événements cardio-vasculaires, ce qui n'est pas, à ce jour, le cas de l'ézétimibe.**
- **Il n'y a donc pas lieu de prescrire Ezetrol® avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie**, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

### ⚠ Des effets indésirables à surveiller

Des observations d'atteinte musculaire grave ont été rapportées avec l'association ézétimibe-statine et avec l'ézétimibe seul, mais la fréquence des atteintes musculaires avec ézétimibe + statine ne dépasse pas celle observée avec la statine seule.

## Priorité au régime et, si besoin, à une statine seule

La prise en charge de l'hypercholestérolémie dépend du **risque cardio-vasculaire global du patient**. Elle vise à réduire le taux de LDL-cholestérol (LDL-C) au-dessous d'une valeur cible, qui dépend de ce risque.

- **Le traitement consiste d'abord en mesures diététiques** (diminution de la consommation des graisses, notamment des graisses saturées) et en une **prise en charge des autres facteurs de risque cardio-vasculaires** (tabac, HTA, diabète...).
- **Un traitement médicamenteux** par une statine ayant démontré son efficacité sur la morbi-mortalité (sauf contre-indication ou intolérance) sera institué **si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au bout de 3 mois de régime**. La poursuite des mesures hygiéno-diététiques reste indispensable.

### Valeurs cibles de LDL-C en fonction des facteurs de risque

(Source : Recommandations de Bonne Pratique, Afssaps 2005)

Nombre de facteurs de risque associés à l'hypercholestérolémie	0	1	2	3 ou plus	Haut risque :
					<ul style="list-style-type: none"> <li>● Maladie cardio-vasculaire*</li> <li>● Diabète de type 2 à haut risque**</li> <li>● Risque d'événement cardiovasculaire dans les 10 ans &gt; 20 %</li> </ul>
Objectif thérapeutique (LDL-C en g/L)	< 2,20	< 1,90	< 1,60	< 1,30	< 1,0 g/L

\* Maladie coronarienne avérée, antécédents d'AVC, artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs.

\*\* Avec atteinte rénale ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, tabagisme, HTA, HDL-C < 0,40 g/L, microalbuminurie > 30 mg/24 h.

- Chez les patients ayant une **hypercholestérolémie primaire non contrôlée par le régime et une statine** :
  - le renforcement de l'intervention hygiéno-diététique et de la prise en charge des autres facteurs de risque est la première stratégie à mettre en œuvre ;
  - le médecin doit vérifier que le patient est bien informé sur son risque cardio-vasculaire, qu'il a compris les implications de ce risque et prend correctement le traitement prescrit. En effet, la mauvaise observance est la première cause des échecs thérapeutiques ;
  - il faut aussi vérifier que la posologie de statine est correcte. Une posologie insuffisante est une autre cause importante d'échec. Or, les statines sont souvent prescrites à des posologies inférieures à celles ayant démontré un bénéfice clinique. Si l'observance est correcte, il faut envisager l'augmentation de la posologie de statine, si la dose prescrite est inférieure au maximum autorisé par l'AMM. Néanmoins, une telle augmentation peut entraîner des effets indésirables dose-dépendants (musculaires notamment).

- **Si l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée malgré un régime bien suivi et un traitement par statine pris régulièrement à une posologie appropriée**, il est souvent possible de parvenir au taux souhaitable de LDL en utilisant **une autre statine** plus active sur le taux de LDL et d'efficacité démontrée sur la morbi-mortalité.
- Sinon, l'ajout d'**un deuxième médicament hypocholestérolémiant** peut être envisagé.  
La coprescription d'ézétimibe, qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol, et d'une statine, qui inhibe la synthèse du cholestérol endogène, est adaptée à cette indication. C'est pourquoi, compte tenu de la gravité du risque cardiovasculaire lié à l'hypercholestérolémie, le service médical rendu (SMR)\* d'Ezetrol® est important.  
L'ézétimibe apporte ici une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)\*\* dans la stratégie thérapeutique.
- **En cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines**, la prescription d'ézétimibe seul peut être envisagée, en association au régime. Dans cette indication, l'ézétimibe apporte également une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique.
- **Dans l'hypercholestérolémie homozygote**, associé à une statine, il apporte une ASMR modérée (III) par rapport à la colestyramine.
- **Dans la sitostérolémie homozygote**, il apporte une ASMR importante (II).

## Une efficacité démontrée sur le taux de cholestérol, mais pas sur la morbi-mortalité

- **Les études cliniques en double insu contre placebo**, effectuées chez des patients hypercholestérolémiques n'ayant pas atteint les objectifs de LDL-C en dépit d'un traitement par une statine, ont montré que l'association d'ézétimibe à la statine diminue de façon statistiquement significative le cholestérol total, le LDL-C, les apolipoprotéines B, les triglycérides (TG) et le cholestérol non-HDL et qu'elle augmente le HDL-cholestérol. Cet effet biologique a été démontré avec différentes statines.
- Cependant, **l'effet de l'association de l'ézétimibe à une statine sur la morbi-mortalité n'a pas été démontré**. Dans de grandes études cliniques en double insu comparant certaines statines (simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine) à un placebo dans différentes situations cliniques, ces statines (à des posologies précises) ont significativement réduit la mortalité ou la morbidité cardio-vasculaire. En revanche, l'ézétimibe (seul ou en association) n'a pas à ce jour démontré de tels effets (des études sont en cours).

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

Voie orale. Une prise par jour le soir, pendant ou en dehors des repas. La posologie usuelle d'Ezetrol® est de 10 mg/jour. Pour le choix de la posologie de la statine associée, en début de traitement ou lors d'éventuels ajustements, il faut tenir compte du taux de LDL-C, des facteurs de risque de maladie coronarienne et de la réponse au traitement hypocholestérolémiant précédent. Les éventuels ajustements doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines (sauf effet indésirable grave).

### ■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'ézétimibe. Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases. Voir RCP.

### ■ Précautions d'emploi

Doser la CPK avant le traitement chez les patients prédisposés à la survenue d'une rhabdomyolyse, et pendant le traitement en cas de symptôme musculaire. Arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée.

Pratiquer des tests hépatiques avant le traitement (Ezetrol® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère). Voir RCP.

### ■ Interactions

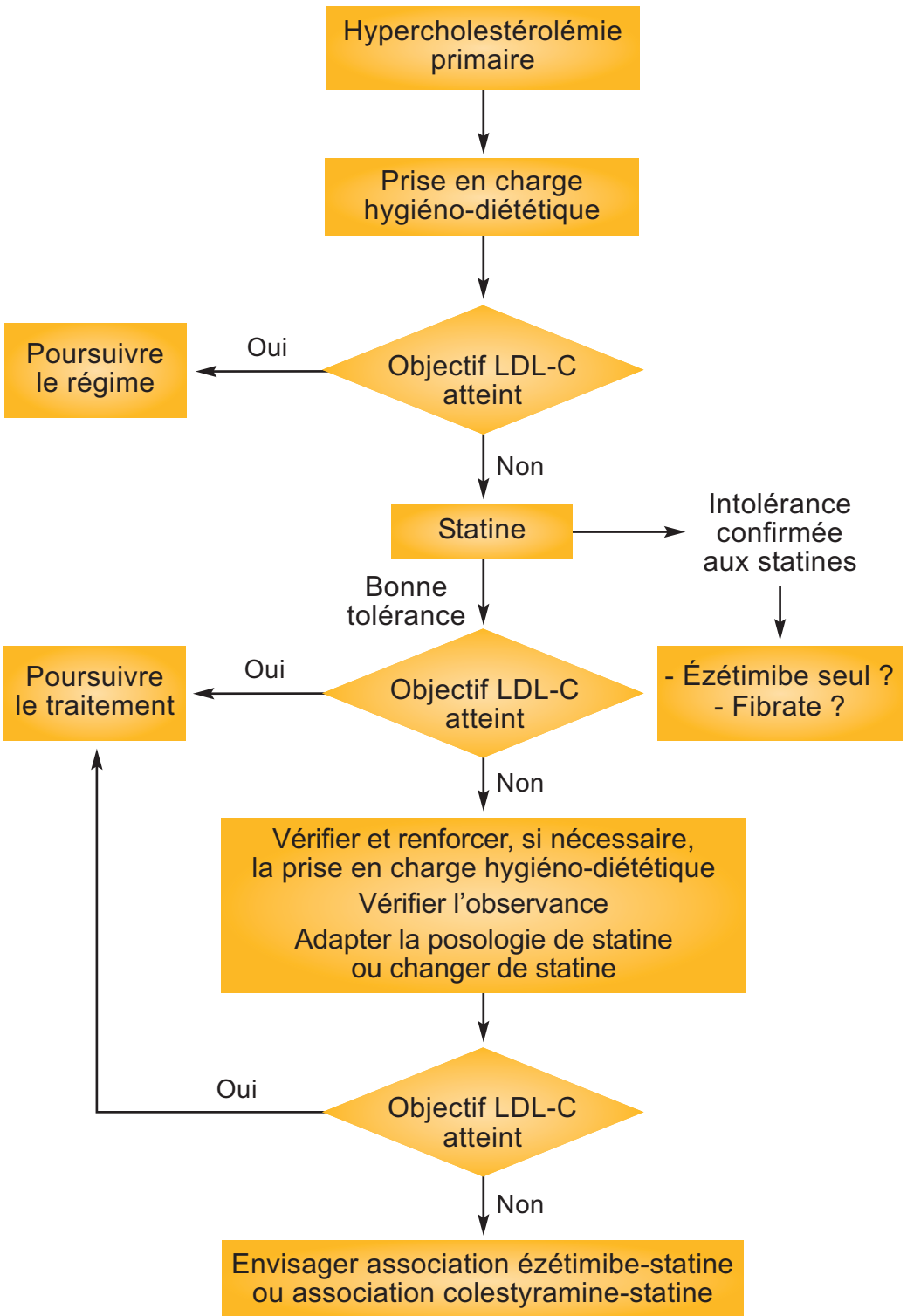
L'association à un fibrate n'est pas recommandée. D'autres associations nécessitent des précautions. Voir RCP.

### ■ Effets indésirables

En général, l'ézétimibe est bien toléré, y compris jusqu'à 4 ans de suivi.


- **Les troubles musculaires** sont les principaux effets indésirables. Des élévations des CPK  $\geq 10 \times$  LSN (limite supérieure de la normale) ont été observées de façon identique sous ézétimibe + statine et sous statine seule. Informée de la survenue de rares cas d'atteintes musculaires graves (rhabdomyolyse) chez les patients traités par ézétimibe en association avec une statine et même par ézétimibe seul, l'Afssaps a mis en place de février 2005 à juillet 2008 un suivi national des données de pharmacovigilance concernant cette molécule. Les cas de myalgies et d'augmentation des CPK rapportés surviennent le plus souvent chez des patients ayant déjà présenté une atteinte musculaire sous statine. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament, avec disparition des symptômes en quelques jours. Ces données n'ont pas justifié la prise de nouvelles mesures. Selon une méta-analyse récente de 18 études portant sur 14 471 malades (Kashani, 2008), la fréquence des effets indésirables rapportés dans ces études (myalgies, élévations des CPK et transaminases, rhabdomyolyses et troubles gastro-intestinaux) n'a pas été statistiquement différente entre l'ézétimibe seul ou en association avec une statine par rapport à une statine seule.
- Les **augmentations des transaminases sériques** (ASAT et ALAT) observées sont en général asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les taux reviennent à leur niveau initial à l'arrêt du traitement ou même s'il est poursuivi.

# Stratégie de prise en charge d'une hypercholestérolémie



## L'association fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®) : pas d'amélioration par rapport à la prise séparée des deux principes actifs

- Lorsqu'il est opportun d'associer l'ézétimibe à une statine, il est possible d'utiliser **l'association fixe ézétimibe-simvastatine** (Inegy®). Inegy® (10 mg d'ézétimibe et 20 ou 40 mg de simvastatine par comprimé) est indiqué comme **traitement adjuvant au régime** :
  - **chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire** (familiale ou non) **ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule,**
  - **ou chez les patients qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.**Inegy® est également indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une **hypercholestérolémie familiale homozygote**. Ces patients peuvent recevoir également d'autres types de traitements adjuvants (résine échangeuse d'ions, aphérese des LDL, etc.).
- **Le SMR** d'Inegy® est important (compte tenu du risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie).
- Comme la plupart des associations fixes, Inegy® n'apporte **pas d'ASMR par rapport à la prise séparée des deux principes actifs**.
- La simvastatine (à 40 mg/j) a montré qu'elle réduit le risque d'événements cardio-vasculaires même en l'absence d'hypercholestérolémie, mais l'association fixe ézétimibe-simvastatine n'a pas à ce jour démontré ce type d'effet. Comme pour l'ézétimibe seul, **il n'y a pas lieu de prescrire Inegy® avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie**, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera en première intention les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.
- **Contre-indications, précautions d'emploi et événements indésirables** sont les mêmes avec Inegy® qu'avec l'association libre ézétimibe et simvastatine.

 Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr> (informations pratiques, formulaires et dossiers types).

### Coût de traitement journalier (CTJ) – Remb. 65 %

Simvastatine générique 20 mg (90 cp)	0,41 €	<i>CTJ en prix public correspondant aux posologies standard et aux plus faibles prix unitaires (plus grands conditionnements disponibles en ville et génériques).</i>
Simvastatine générique 40 mg (90 cp)	0,69 €	
Ezetrol® 10 mg (28 cp)	1,61 €	
Inegy® 10 mg/20 mg (30 cp)	2,02 €	
Inegy® 10 mg/40 mg (30 cp)	2,37 €	

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

HAS

Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Mise à jour Novembre 2009