

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Ezétimibe (Ezetrol®)

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'ézétimibe (Ezetrol®), récemment commercialisé par les firmes Merck Sharp & Dohme et Schering Plough, est présenté sous forme de comprimés à 10 mg. Il appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Son mécanisme d'action résulte en un effet hypocholestérolémiant synergique en combinaison avec une statine qui inhibe la synthèse hépatique de cholestérol. L'ézétimibe, à la dose de 10 mg par jour, est indiqué, en combinaison avec une statine, comme traitement adjuvant d'une diète chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale homozygote ou hétérozygote et non-familiale) non contrôlée de façon appropriée par une statine seule. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines, l'ézétimibe peut être utilisé en monothérapie. Son profil de tolérance est excellent. L'association statine-ézétimibe permet d'abaisser significativement les niveaux de cholestérol total et LDL et d'augmenter le pourcentage de patients hypercholestérolémiques qui atteignent les valeurs cibles des recommandations internationales contre l'athérosclérose. Elle doit cependant encore apporter la preuve de son efficacité à réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans de grandes études prospectives.

### EZETIMIBE (EZETROL®)

**SUMMARY :** Ezetimibe (Ezetrol®), recently launched in Belgium by Merck Sharp & Dohme and Schering Plough, is presented as 10 mg tablets. It belongs to a new class of lipid-lowering agents that selectively inhibit the intestinal absorption of cholesterol and phytosterols. Its mechanism of action results in a synergistic cholesterol-lowering effect together with a statin that inhibits cholesterol synthesis by the liver. Ezetimibe, at a daily dose of 10 mg, is indicated, in combination with a statin, as adjuvant treatment to diet in patients with primary hypercholesterolaemia (homozygote or heterozygote familial form and non-familial polygenic form) not well controlled with a statin alone. In case of statin contra-indication or intolerance, ezetimibe can be used in monotherapy. Its tolerance profile is excellent. Statin-ezetimibe combination allows to significantly reduce total and LDL cholesterol levels and increases the percentage of hypercholesterolaemic patients who will reach the target levels recommended in the international guidelines against atherosclerosis. However, such a combination should still prove its efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality in large prospective clinical trials.

**KEYWORDS :** *Atherosclerosis – Cardiovascular disease – Cholesterol absorption – Ezetimibe – Hypercholesterolaemia – Statin*

### INTRODUCTION

Les études épidémiologiques ont montré une relation étroite entre le taux de mortalité cardio-vasculaire et les concentrations de cholestérol total ou LDL dans différentes populations. Dans ces études, l'incidence des maladies cardio-vasculaires devient négligeable lorsque la cholestérolémie totale est inférieure à 150mg/dl. Les essais cliniques successifs avec les statines ont montré une relation linéaire entre l'incidence de morbi-mortalité cardio-vasculaire et la concentration moyenne de cholestérol atteinte sous traitement (actif ou placebo) (1,2). Cette relation existe aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Cependant, la pente de la droite de régression est plus importante chez les sujets ayant déjà présenté des complications athéromateuses, ce qui explique le «rendement» relativement plus élevé d'une intervention thérapeutique dans cette population. L'extrapolation de cette droite suggère que la morbi-mortalité cardio-vasculaire pourrait être quasi annihilée si les concentrations de cholestérol total descendaient sous 120mg/dl et celles de cholestérol LDL sous 50 mg/dl environ. Ainsi, tant les données épidémiologiques d'observation que les résultats des essais d'intervention pharmaco-

logiques supportent le concept « the lower, the better » (3). Tout récemment, l'étude REVERSAL, ayant recours à l'ultrasonographie intra-coronarienne, et l'étude «PROVE-IT», analysant le pronostic clinique dans les suites d'un syndrome coronarien aigu, ont renforcé cette opinion en démontrant la supériorité d'un traitement hypocholestérolémiant agressif par comparaison à un traitement modéré (mais par ailleurs classique), ainsi que nous l'avons discuté dans le dernier numéro de la revue (4).

Au vu de l'accumulation de ces preuves, et en accord avec les principes de la médecine factuelle («Evidence-Based Medicine»), les recommandations successives du National Cholesterol Education Program américain (5) et de la Task Force européenne de lutte contre l'athérosclérose (6) ont progressivement abaissé les valeurs cibles pour le cholestérol total (< 175 mg/dl) et pour le cholestérol LDL (< 100 mg/dl) chez les sujets à haut risque. Il est probable que ces valeurs seront encore revues à la baisse dans les prochaines recommandations qui devront prendre en compte les résultats des dernières études comme REVERSAL et PROVE-IT (4) ou des nouvelles études toujours en cours du même type. Pour atteindre ces objectifs, il n'existe que deux solutions thérapeutiques : soit utiliser des statines particulièrement efficaces et prescrites à un dosage optimal (7,8), soit recourir à des combinaisons pharmacologiques synergiques (9).

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

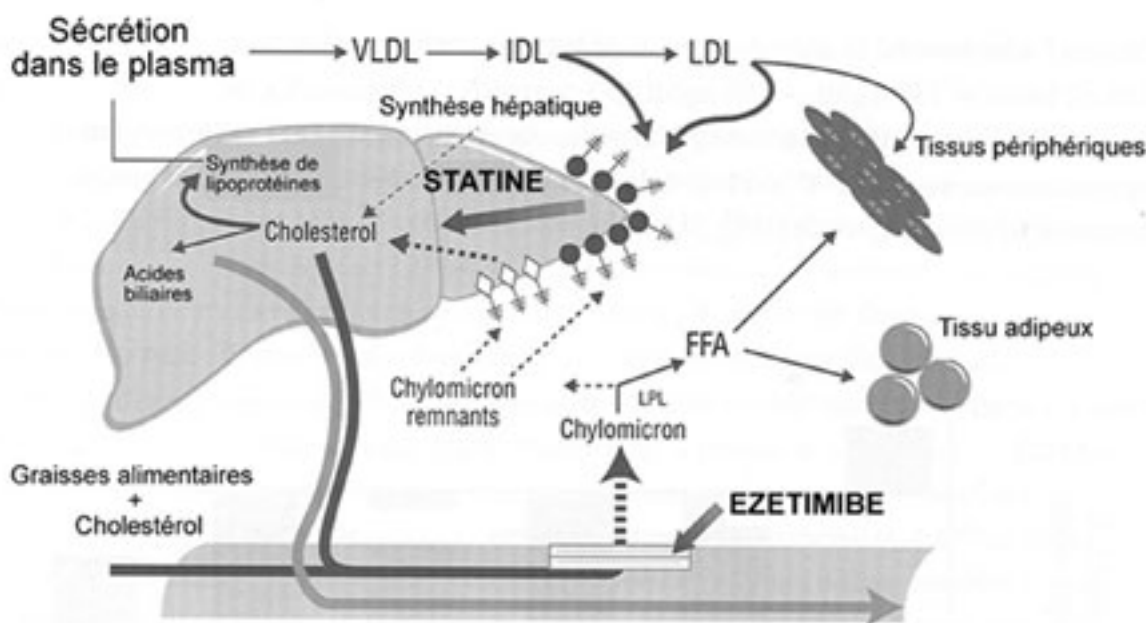


Figure 1 : Illustration du mode d'action de l'ézetimibe et de son effet synergique avec les statines.

Parmi les médicaments hypocholestérolémiants disponibles actuellement, ce sont les statines qui, grâce à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique, exercent l'effet hypocholestérolémiant le plus important (10). Les résines sont également des médicaments hypocholestérolémiants spécifiques. Hélas, leur utilisation est grevée d'un profil de tolérance digestive très imparfait, ce qui empêche la prise d'une posologie optimale et limite fortement l'observance thérapeutique. Les résines ont, néanmoins, l'avantage d'exercer un effet synergique hypocholestérolémiant attractif en association avec les statines. Les fibrates et l'acide nicotinique présentent un profil hypolipidémiant plus diversifié, moins performant sur l'abaissement de la cholestérolémie (totale et LDL), mais plus efficace sur la réduction des taux de triglycérides et sur l'élévation de la concentration de cholestérol HDL. Leur place de prédilection paraît être l'hyperlipidémie mixte ou la dyslipidémie athérogène du syndrome métabolique (9,11).

Interférer avec l'absorption intestinale de certains nutriments alimentaires représente une stratégie thérapeutique potentiellement intéressante dans la prise en charge de certains désordres métaboliques (12). En ce qui concerne le métabolisme du cholestérol, il est généralement admis qu'un tiers du pool du cholestérol de l'organisme provient des apports exogènes et que 2/3 sont issus de la synthèse endogène. Il existe cependant un cycle entéro-hépatique de cholestérol de telle sorte qu'interférer avec la

réabsorption intestinale du cholestérol est capable d'abaisser les taux de cholestérol circulant de façon substantielle (13).

L'ézetimibe (Ezetrol®) appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipidémiant qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés (14-18). Le mécanisme d'action particulier de l'ézetimibe au niveau intestinal est différent de celui des résines échangeuses. Encore imparfaitement connu, il vient d'être décrit tout récemment dans la prestigieuse revue *Science* (19) : des travaux expérimentaux chez l'animal suggèrent, en effet, que l'ézetimibe pourrait agir en inhibant une protéine (« Niemann-Pick C1 like 1 Protein ») présente dans la bordure en brosse des entérocytes et jouant un rôle critique dans l'absorption intestinale du cholestérol. L'inhibition de cette dernière (limitant le retour du cholestérol vers le foie via la cycle entéro-hépatique) exerce un effet synergique avec une statine qui empêche l'hépatocyte de synthétiser du cholestérol. Il en résultera une augmentation marquée du nombre de récepteurs au LDL à la surface des hépatocytes, ce qui va contribuer à faciliter la captation des particules LDL circulantes et réduire drastiquement les concentrations de cholestérol total et LDL (Figure 1) (9).

L'ézetimibe est indiqué, en combinaison avec une statine, comme traitement adjuvant d'une diète chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale, homozygote ou hétérozygote, et non-familiale) qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine

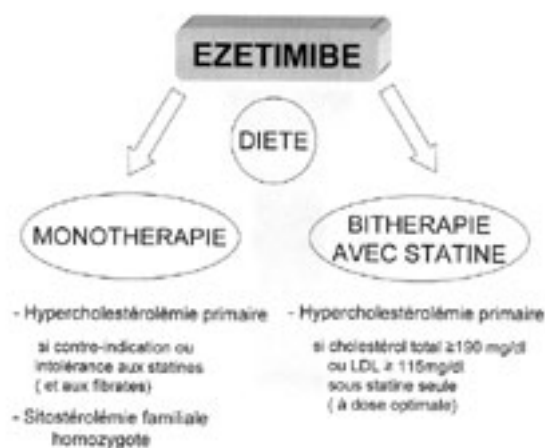


Figure 2 : Principales indications d'un traitement par ézetimibe

seule (Figure 2). Il est également indiqué en monothérapie, comme traitement adjuvant d'une diète, chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels une statine est considérée inappropriée ou n'est pas tolérée. Enfin, il est indiqué comme traitement adjuvant d'une diète chez les rares patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote. Compte tenu du peu d'expérience clinique dans certaines populations, l'usage de l'ézetimibe n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 10 ans ainsi que chez la femme enceinte ou allaitant. L'ézetimibe est présenté sous forme de comprimés à 10 mg pour administration orale. La dose recommandée est d'un comprimé par jour qui peut être pris à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas, en même temps ou séparément de la statine lors d'un traitement combiné.

L'ézetimibe est remboursé en Belgique dans les indications suivantes :

- en catégorie A : si le patient est atteint d'une hypercholestérolémie familiale confirmée : en monothérapie, uniquement en présence d'une contre-indication aux statines et aux fibrates, ou en ajout à un traitement préalable par statine, si le taux de cholestérol total reste supérieur à 190 mg/dl ou le taux de cholestérol LDL reste supérieur à 115 mg/dl malgré la monothérapie par statine à dose optimale ;

- en catégorie B, si le patient présente une hypercholestérolémie primaire (cholestérol sérique > 190 mg/dl ou cholestérol LDL > 115 mg/dl) confirmée et, simultanément, a soit un risque cardio-vasculaire absolu individuel supérieur à 20 % à 10 ans (ou supérieur à 20 % extrapolé à 60 ans), soit un antécédent d'au moins une atteinte artérielle documentée (coronaire, cérébrale ou périphérique) ; dans ces conditions,

l'ézetimibe peut être remboursé soit en monothérapie, uniquement si le patient présente une contre-indication aux statines et aux fibrates, soit en ajout à un traitement préalable par statine, si le taux de cholestérol total reste supérieur à 190 mg/dl ou le taux de cholestérol LDL reste supérieur à 115 mg/dl malgré la monothérapie par statine à dose optimale.

- enfin, l'obtention du remboursement du traitement combiné à une statine nécessite, comme pour toutes les autres associations d'hypolipémiants, que le médecin dispose dans son dossier médical d'un avis préalable d'un médecin spécialiste en médecine interne, en cardiologie ou en pédiatrie si le patient est âgé de moins de 18 ans.

Contrairement aux résines, l'ézetimibe est résorbé au niveau intestinal. Après administration orale, l'ézetimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C<sub>max</sub>) sont atteintes en 1-2 heures pour l'ézetimibe-glucuronide et en 4-12 heures pour l'ézetimibe. Pratiquement 100 % de l'ézetimibe et environ 90 % de l'ézetimibe-glucuronide sont liés aux protéines plasmatiques. L'ézetimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuro-conjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. L'ézetimibe et l'ézetimibe-glucuronide sont tous deux lentement éliminés du plasma avec un recyclage entéro-hépatique significatif (20). La demi-vie de la molécule native et de son principal métabolite est d'environ 22 heures. Une augmentation de l'aire moyenne sous la courbe (AUC) d'ézetimibe a été rapportée chez les femmes (AUC x 1,2), chez les sujets âgés de plus de 65 ans (AUC x 2), chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh inférieur à 7 : AUC x 1,7) ou chez les sujets avec insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min : AUC x 1,5). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et aucun ajustement posologique n'est recommandé dans ces différentes populations. En raison des effets inconnus de l'exposition accrue à l'ézetimibe chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh de 7 à 9 : AUC x 4), l'ézetimibe n'est pas recommandé chez ces patients. L'ézetimibe n'interfère pas avec les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézetimibe est administré de façon concomi-

tante avec une statine. Les fibrates entraînent une augmentation des concentrations d'ézétimibe de 1,5 à 1,7 fois (jugée non cliniquement significative) tandis que la cholestyramine provoque une diminution d'environ 55 % de l'AUC d'ézétimibe (association non recommandée).

L'ézétimibe a été étudié dans de nombreux essais cliniques contrôlés chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire familiale hétérozygote ou non familiale (polygénique et alimentaire) (15-17). Ces études ont été réalisées en monothérapie (21,22) ou en co-administration avec différentes statines (23), notamment la simvastatine (24), la pravastatine (25) ou l'atorvastatine (26) et ce, de façon contrôlée en double aveugle en comparaison avec un placebo. Tous ces travaux ont montré que l'ézétimibe réduit de façon significative les concentrations de cholestérol total et de cholestérol LDL, les apolipoprotéines B et les triglycérides, tout en augmentant le taux de cholestérol HDL. Grâce à la réduction supplémentaire de cholestérol total et LDL observée avec l'ézétimibe, une plus grande proportion de patients recevant ce médicament a atteint les valeurs cibles définies par le NCEP-ATP III («National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III») (5). Enfin, l'ézétimibe réduit également, d'environ 10 % (*versus* 0 % avec le placebo), la concentration moyenne de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur inflammatoire accru en présence d'une maladie cardio-vasculaire considéré comme un marqueur de risque de complications.

L'efficacité de l'ézétimibe sur la cholestérolémie a également été démontrée dans deux populations particulières : chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote, en combinaison avec une statine à dose maximale (mais sans aphérese concomitante des LDL) lors d'une étude de 12 semaines (27) et chez des patients avec une sitostérolémie homozygote lors d'une étude de 8 semaines (28). Ces essais cliniques ont sous-tendu l'indication de l'ézétimibe chez les patients atteints de l'une de ces deux maladies génétiques homozygotes rares.

Le profil de tolérance de l'ézétimibe peut être considéré comme excellent (15-17). L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe, administré seul ou avec une statine, dans les études cliniques comportant 3366 patients a été comparable à celle sous placebo. La tolérance digestive est donc très nettement supérieure à celle, médiocre par ailleurs, des résines, et non différente de celle du placebo. L'incidence des élévations des transaminases au-dessus de 3 fois la limite supérieure a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3

%) en monothérapie et à peine supérieure (1,3 *versus* 0,4 %) en combinaison avec une statine. Ces élévations ont été asymptomatiques et sont revenues à leur valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou même lors de la poursuite du traitement. Des élévations des taux des CPK au-delà de 10 fois la limite supérieure de la normale ont été rares et comparables sous ézétimibe et sous placebo, en monothérapie ou en association avec une statine.

L'ézétimibe, en monothérapie ou en combinaison avec une statine, n'a pas encore apporté la preuve de son efficacité clinique pour prévenir les maladies cardio-vasculaires. Cependant, compte tenu de la potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe en co-administration avec une statine et des nombreuses observations plaidant pour le concept «the lower, the better» (3), rappelées dans l'introduction de cet article, il est logique d'attendre un effet protecteur additionnel de cette combinaison statine-ézétimibe. Il restera cependant à démontrer que la protection cardio-vasculaire apportée par la combinaison d'une dose faible de statine et de 10 mg d'ézétimibe est comparable, voire supérieure, à celle apportée par une dose plus importante de statine en monothérapie, pour une réduction identique de la cholestérolémie totale et LDL. Cette démonstration sera d'autant plus importante à apporter que de nombreuses études ont attiré l'attention sur les effets protecteurs pléiotropes des statines, au moins partiellement indépendants de la réduction de la cholestérolémie (29). A notre connaissance, la relation dose-réponse de ces effets pléiotropes des statines n'est pas bien connue. Ces études devront également comporter une analyse comparative de la tolérance au long cours, peut-être moins favorable avec les statines à hautes doses, et un volet pharmaco-économique tenant compte du coût relatif des deux traitements en comparaison avec leur efficacité et leur sécurité, respectivement (30).

En conclusion, l'ézétimibe (Ezetrol®) appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipidémisants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Ce nouveau médicament est doté d'un excellent profil de tolérance. Même s'il est actif en monothérapie à la dose de 10 mg, c'est surtout son remarquable effet de potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant des statines qui sera recherché en clinique dans le traitement des patients avec hypercholestérolémie primaire, familiale ou non familiale, imparfaitement contrôlés sous monothérapie par statine.

## RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
2. Ito M, Delucca G, Aldridge M.— The relationship between low-density lipoprotein cholesterol goal attainment and prevention of coronary heart disease-related events. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2001, **6**, 129-135.
3. Jacobson TA.— "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy : a reliable clinical guideline ? *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 549-554.
4. Scheen AJ, Kulbertus H.— "REVERSAL" et "PROVE-IT" : confirmation du concept « the lower, the better » dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.— Executive Summary of the 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). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
6. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
7. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
8. Scheen AJ, Kulbertus H. — Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
9. Scheen A.— Le traitement des hyperlipidémies. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 169-184.
10. Scheen AJ.— Les statines : du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
11. Knopp R.— Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 498-511.
12. Scheen AJ.— Comment je traite... Certaines maladies métaboliques grâce à une intervention pharmacologique ciblée sur l'intestin. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 646-650.
13. Leitersdorf E.— Selective cholesterol absorption inhibition. A novel strategy in lipid-lowering management. *Int J Clin Pract*, 2002, **56**, 116-119.
14. Bays H.— Ezetimibe. *Expert Opin Invest Drugs*, 2002, **11**, 1587-1604.
15. Ezetimibe Supplement.— Evolving concepts : the role of ezetimibe in the management of hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2002, **4** (Suppl J), J1-J22.
16. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al.— Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 2002, **106**, 1943-1948.
17. Darkes MJM, Poole RM, Goa KL.— Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, **3**, 67-76.
18. Bruckert E, Giral Ph, Tellier Ph.— Perspectives in cholesterol-lowering therapy. The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*, 2003, **107**, 3124-3128.
19. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al.— Niemann-Pick C1 like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004, **303**, 1201-1204.
20. Ezzet F, Krisna G, Wexler DB, et al.— A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther*, 2001, **23**, 871-885.
21. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al.— Effect of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 729-741.
22. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al.— Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002, **90**, 1092-1097.
23. 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**, 1084-1091.
24. Davidson MH, McGarry Th, Bettis R, et al.— Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 2125-2134.
25. Melani L, Mills R, Hassman D, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia : a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 717-728.
26. Ballantyne C, Houry J, Notarbartolo A, et al.— Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*, 2003, **107**, 2409-2415.
27. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2002, **105**, 2469-2475.
28. Salen G, von Bergmann K, Kwiterovitch P, et al.— Ezetimibe is an effective treatment for homozygous sitosterolemia (abstract). *Circulation*, 2002, **106** (Suppl. II), II-185.
29. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
30. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.