



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ENHANCE et les problèmes qu'elle a soulevés

L'étude ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) fait partie du programme d'évaluation d'un hypolipémiant ayant une autorisation de mise sur le marché en France depuis juin 2003, l'ézétimibe.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de l'ézétimibe sur un critère d'évaluation intermédiaire : l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne. Elle n'a pas montré d'effet particulier du traitement sur le critère évalué, alors qu'il a été mis en évidence une diminution significative du LDL-cholestérol.

Etude d'apparence anodine puisque s'intéressant à un critère intermédiaire, ENHANCE a cependant été au centre d'une importante controverse faisant l'objet d'une session spéciale lors des sessions scientifiques de l'American College of Cardiology (ACC). Elle a en effet été présentée, seule, au cours de la session inaugurale du congrès et a été vivement critiquée par un panel de membres du bureau de l'ACC. Elle a été par ailleurs au centre d'un débat médical, journalistique et financier. Enfin, elle a fait l'objet d'une parution dans le *New England Journal of Medicine* accompagnée de deux éditoriaux très critiques.

Dans cet article, nous rapporterons les données principales de cette étude et plusieurs commentaires relatifs au débat qu'elle a suscité.

■ METHODE DE L'ETUDE ENHANCE

1. – Objectif

L'objectif de l'étude ENHANCE était de démontrer que l'association d'ézétimibe et de simvastatine est supérieure à la

simvastatine seule pour diminuer la progression de l'EIM carotidienne chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Il est aussi possible de dire que cette étude avait différents objectifs pouvant être résumés comme suit :

- fournir des critères d'efficacité (mécanistiques) d'un nouvel hypolipémiant, l'ézétimibe,
- évaluer si deux hypolipémiants agissant par des mécanismes différents et en association peuvent avoir une action supérieure à un seul, en l'occurrence une statine,
- fournir des éléments de tolérance à long terme d'un nouvel hypolipémiant, l'ézétimibe, lors d'une association à une statine,
- apporter des éléments préliminaires pour un effet clinique favorable de l'ézétimibe, dans l'attente du résultat des études cliniques puissantes et pertinentes évaluant son effet clinique réel à large échelle.

2. – Type d'essai

L'étude ENHANCE a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle, multicentrique et international. Elle a été conduite dans 18 centres investigateurs répartis aux USA, au Canada, en Afrique du Sud, en Espagne, au Danemark, en Norvège, en Suède et en Hollande.

3. – Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients étaient inclus s'ils avaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Les patients âgés de 30 à 75 ans pouvaient être enrôlés indépendamment du traitement hypolipémiant pris antérieurement. Chez les patients sans traitement hypolipémiant antérieur à l'inclusion dans l'étude, le niveau de LDL-cholestérol devait être au moins égal à 2,10 g/L. Chez les patients rece-

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale est une affection génétique, transmise sur le mode autosomique dominant, secondaire à une mutation du gène codant pour les récepteurs B-E (situé sur le chromosome 19) assurant la liaison de l'apoprotéine B des LDL au niveau de la membrane cytoplasmique. Cette mutation entraîne une diminution du catabolisme des LDL, une prolongation de leur demi-vie et une augmentation de leurs taux plasmatiques. Les sujets homozygotes n'ont pas de récepteurs fonctionnels, alors que les hétérozygotes sont porteurs de la moitié des récepteurs présents chez les normocholestérolémiques.

Parmi les maladies monogéniques, la forme hétérozygote de l'hypercholestérolémie familiale est l'une des plus fréquentes. Plus de 200 mutations du récepteur des LDL ont été décrites jusqu'à maintenant. La pénétrance de la mutation est généralement complète et l'hypercholestérolémie peut être identifiée dès la naissance, bien que les manifestations, y compris celle de la cholestérolémie, soient hétérogènes entre les individus et selon les mutations.

Dans la plupart des populations, la prévalence de la forme homozygote est de 1 cas par million et celle des hétérozygotes est de 1 pour 500 (et donc affectant 0,2 % de la population). Cette fréquence est plus élevée au Québec et dans certaines populations, notamment au Liban, en Afrique du Sud, en Finlande et en Tunisie.

Cette pathologie étant autosomique dominante, il existe une chance sur deux qu'un parent du premier degré en soit porteur. Le dépistage des membres de la famille d'un individu atteint est par conséquent efficace pour l'identification de cas non encore diagnostiqués. A noter que l'environnement semble important dans l'expression phénotypique de la forme hétérozygote, indépendamment du type de mutation.

Sans traitement, la moyenne de la cholestérolémie totale du sujet hétérozygote adulte est de 8,0 à 9,0 mmol/L, soit 3 à 3,5 g/L. Dans 15 % des cas, des hommes pour la plupart, la triglycéridémie est également élevée (phénotype IIB). Le risque coronarien est plus élevé chez les hommes qui ont un phénotype IIB que chez ceux qui possèdent le phénotype IIA.

Cette forme d'hypercholestérolémie est facilement identifiable et répond habituellement au traitement.

avant un traitement hypolipémiant avant l'inclusion, et ayant un LDL-cholestérol inférieur à 2,10 g/L, l'inclusion était possible si ce niveau devenait au moins supérieur à 2,10 g/L lors de la période de préinclusion sous placebo.

Les principaux critères d'exclusion étaient une sténose carotide de haut degré, un antécédent d'endarterectomie carotide ou de stenting carotide, une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale et un événement cardiovasculaire majeur récent.

4. – Stratégie thérapeutique évaluée

Après une période de 6 semaines d'arrêt des traitements hypolipémiants (si nécessaire), période alors conduite en simple aveugle sous placebo, les patients éligibles étaient randomisés pour permettre de comparer deux stratégies thérapeutiques :

- la simvastatine à 80 mg/j associée au placebo (groupe contrôle),
- la simvastatine à 80 mg/j associée à l'ézétimibe à 10 mg/j (groupe expérimental).

5. – Critère primaire

Le critère primaire évalué (dans la publication du protocole dans l'*American Heart Journal* de 2005) était la variation

moyenne à 2 ans, par rapport à l'état de base, de l'EIM de l'artère carotide, ce critère regroupant des mesures prises sur les deux carotides et sur trois segments successifs : carotide commune, bulbe carotidien et origine de la carotide interne.

Une technique d'imagerie digitalisée, image par image, a été utilisée pour quantifier l'EIM carotide mais aussi fémorale commune (droite et gauche). Des examens échographiques ont été effectués à l'inclusion, puis à 6, 12, 18 et 24 mois. Toutes les images ont été analysées dans un laboratoire centralisé.

6. – Critères secondaires

Les critères secondaires ont compris :

- la proportion de participants qui auront une réduction de leur EIM carotide,
- la variation maximale d'EIM,
- la proportion de patients développant de nouvelles plaques d'athérome carotidien,
- les modifications d'EIM de la carotide et de la fémorale commune.

7. – Suivi prévu

Le suivi prévu a été de 2 ans et il a été estimé qu'il fallait inclure 325 patients par branche de l'étude pour

obtenir, avec une puissance statistique de 90 %, une différence entre les groupes de 0,05 mm avec un test alpha bilatéral de 0,05.

■ RESULTATS DE L'ETUDE ENHANCE

L'étude a débuté en août 2002 et s'est terminée en avril 2006.

1. – Population

Parmi les 1 180 patients évalués, 720 patients ont été randomisés : soit 363 dans le groupe recevant la statine seule et 357 dans le groupe recevant la statine et l'ézétimibe. L'âge des patients à l'inclusion était en moyenne de 46 ans et 82 % recevaient préalablement à leur inclusion une statine. Par ailleurs, dans le groupe simvastatine seule, 7,9 % des patients inclus avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, ce qui était le cas de 3,9 % des patients inclus dans le groupe ayant reçu de plus l'ézétimibe ($p = 0,06$).

2. – Paramètres lipidiques

Les taux initiaux de LDL-cholestérol étaient de 3,18 g/L et ont diminué de 55 % en moyenne dans le groupe ayant reçu l'association d'ézétimibe et de simvastatine et de 39 % dans le groupe ayant reçu la simvastatine seule, **soit une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol de 16,5 % dans le groupe ayant reçu l'ézétimibe ($p < 0,01$ pour la différence à 24 mois avec le groupe sous placebo)**. Tous les autres paramètres lipidiques ont évolué dans un sens jugé plus favorable dans le groupe sous ézétimibe que dans le groupe sous placebo, y compris la CRP qui a diminué de façon plus importante sous ézétimibe que sous placebo (*tableau I*).

3. – Critères évalués

● Critères principaux

Le résultat principal n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes de variation de l'EIM des carotides entre les deux groupes comparés ($p = 0,17$). Cette absence de différence est aussi apparue lorsqu'on a été considérés séparément les différents sites de mesures sur la carotide et lorsqu'a été prise en compte la mesure de l'EIM des artères fémorales communes (*tableau II*).

Une diminution de l'EIM a été observée chez 142 des 320 patients (44,4 %) des patients du groupe simvastatine seule et chez 146 des 322 patients (45,3 %) des patients du groupe simvastatine associée à l'ézétimibe ($p = 0,92$). L'apparition d'une nouvelle plaque (définie par une EIM supérieure à 1,3 mm) a été observée chez 9 des 320 patients (2,8 %) du groupe simvastatine seule et chez 15 des 322 patients (4,7 %) du groupe simvastatine associée à l'ézétimibe ($p = 0,20$).

● Critères cliniques

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes en termes de survenue d'événements cardiovasculaires : 7 patients sous simvastatine seule ont eu un ou plusieurs événements cardiovasculaires (1 décès cardiovasculaire, 2 infarctus du myocarde non fatals, 1 AVC non fatal et 15 procédures de revascularisation coronaire) et 10 patients sous simvastatine associée à l'ézétimibe ont eu un ou plusieurs événements cardiovasculaires (soit 2 décès cardiovasculaires, 3 infarctus du myocarde non fatals, 1 AVC non fatal et 6 procédures de revascularisation coronaire).

Paramètres	Etat de base		A 24 mois		Différence par rapport à l'état de base		Différence entre les groupes à 24 mois
	Groupe contrôle	Groupe expérimental	Groupe contrôle	Groupe expérimental	Groupe contrôle	Groupe expérimental	
LDL c	3,17 g/L	3,19 g/L	1,92 g/L	1,41 g/L	-39,1 %	-55,6 %	16,5 % ($p < 0,01$)
CT	4,00 g/L	4,00 g/L	2,70 g/L	2,17 g/L	-31,9 %	-45,3 %	-
HDL c	0,47 g/L	0,46 g/L	0,50 g/L	0,50 g/L	7,8 %	10,2 %	-
TG	1,60 g/L	1,57 g/L	1,20 g/L	1,08 g/L	-23,2 %	-29,8 %	-
CRP	1,70 g/L	1,70 g/L	1,20 g/L	0,90 g/L	-	-	-

Tableau I : Evolution des paramètres lipidiques et de la CRP dans l'étude ENHANCE (groupe contrôle sous simvastatine à 80 mg/j et groupe expérimental sous simvastatine à 80 mg/j associée à de l'ézétimibe à 10 mg/j).

Paramètre	Etat de base		A 24 mois		Différence par rapport à l'état de base	
	Groupe contrôle	Groupe expérimental	Groupe contrôle	Groupe expérimental	Groupe contrôle	Groupe expérimental
Moyenne des 6 segments	0,70 mm	0,69 mm	0,70 mm	0,71 mm	0,0058 mm	0,0111 mm (p = 0,17)
Carotide commune	0,68 mm	0,67 mm	0,68 mm	0,68 mm	0,0024 mm	0,0019 mm (p = 0,93)
Bulbe carotidien	0,80 mm	0,79 mm	0,81 mm	0,81 mm	0,0062 mm	0,0144 mm (p = 0,37)
Carotide interne	0,60 mm	0,62 mm	0,62 mm	0,64 mm	-0,0007 mm	0,0099 mm (p = 0,21)
Artère fémorale	0,80 mm	0,77 mm	0,80 mm	0,79 mm	-0,0067 mm	0,0182 mm (p = 0,16)

Tableau II : Résultats de l'étude ENHANCE sur le critère principal (groupe contrôle sous simvastatine à 80 mg/j et groupe expérimental sous simvastatine à 80 mg/j associée à de l'ézétimibe à 10 mg/j).

● **Tolérance**

Les effets indésirables considérés comme attribuables au traitement sont survenus avec une incidence similaire dans les deux groupes, soit chez 107 parmi 363 patients (29,5 %, avec 9,4 % d'arrêt de traitement) dans le groupe simvastatine seule et 122 parmi 357 patients (34,2 % avec 8,1 % d'arrêt de traitement) dans le groupe simvastatine associée à l'ézétimibe (p = 0,18 pour les effets indésirables et p = 0,56 pour les arrêts de traitement).

Une élévation des taux de CPK à plus de 10 fois les valeurs supérieures de la normale a été rapportée chez 8 sur 360 patients (2,2 %) sous simvastatine seule et chez 4 parmi 356 patients (1,1 %) sous simvastatine associée à l'ézétimibe (p = 0,25). Une myopathie (association de douleurs musculaires et d'une élévation des CPK à plus de 10 fois les valeurs supérieures de la normale) est survenue chez 1 patient sous simvastatine seule et chez 2 patients sous simvastatine associée à l'ézétimibe.

L'étude ENHANCE montre qu'une diminution du LDL de 16,5 % obtenue par l'ajout d'ézétimibe à un traitement par une statine fortement dosée n'a pas d'influence sur l'évolution de l'épaisseur intima-média carotide (et fémorale) de patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

■ **COMMENTAIRES**

1. – **Le développement de l'ézétimibe**

L'étude ENHANCE fait partie du programme de développement clinique de l'ézétimibe.

Outre l'étude ENHANCE, ce programme de développement clinique comprend les trois principales études suivantes :

● **L'étude IMPROVE-IT** (*Improved Reduction of Outcomes : Vytarin Efficacy International Trial*) est jugée comme la plus importante puisqu'elle évalue l'effet de la molécule à la fois chez un grand nombre de patients et dans une des indications cibles des hypolipémiants : la maladie coronaire. Cet essai doit enrôler 12 500 patients (chiffre porté à 18 000 début 2008) et devrait être terminé en 2011. Les stratégies thérapeutiques comparées sont la simvastatine à 40 mg/j (groupe contrôle) et l'association d'ézétimibe à 10 mg/j et de simvastatine à 40 mg/j (groupe expérimental). Les patients inclus le seront au décours proche d'un syndrome coronaire aigu et les critères principalement évalués sont la mortalité totale et les événements coronaires majeurs.

● **L'étude SEAS** (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) est une étude européenne évaluant l'effet de l'association d'ézétimibe à 10 mg/j et de simvastatine à 40 mg/j (contre placebo) sur la morbi-mortalité de patients ayant un rétrécissement valvulaire aortique et sur la progression de la sténose valvulaire.

● **L'étude SHARP** (*Study of Heart And Renal Protection*) ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'ézétimibe à 10 mg par jour, associée à la simvastatine à 20 mg par jour (contre placebo) quant à la prévention des événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC et revascularisation) chez 9 000 patients ayant une insuffisance rénale. Parmi les critères évalués figurent aussi la progression de l'insuffisance rénale vers le stade terminal chez les patients en pré-dialyse.

L'ézétimibe

L'ézétimibe est un hypolipémiant qui agit en inhibant de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol, tant celui provenant du cycle entéro-hépatique que celui apporté par l'alimentation.

Le site d'action de cette inhibition est la bordure en brosse de l'intestin grêle.

La posologie qui sera proposée et qui a été la plus amplement évaluée est celle de 10 mg/j en une administration unique.

Le profil de tolérance de cette molécule, en utilisation isolée ou conjointement à une statine, est excellent, et les effets indésirables ont été rapportés à des taux équivalents à ce qui est constaté sous placebo. Toutefois, les autorités sanitaires européennes ont été informées de la survenue de rares cas d'atteintes musculaires graves (rhabdomyolyse) chez les patients traités par de l'ézétimibe en association avec une statine. Quelques cas de rhabdomyolyse ont également été rapportés avec de l'ézétimibe seule.

Lorsqu'elle est utilisée seule, l'ézétimibe permet de réduire le cholestérol LDL de 10 à 20 % avec en moyenne une diminution de 18 %. La réduction de la cholestérolémie LDL apparaît indépendante de l'âge et du sexe du patient, ainsi que de la valeur de sa cholestérolémie LDL.

Lorsqu'elle est utilisée avec une statine – dont le mode d'action est complémentaire puisque les statines diminuent la synthèse hépatique de cholestérol, majorée par l'ézétimibe – la diminution du LDL est plus importante, de l'ordre de 20 % supplémentaires par rapport à l'utilisation de la statine seule.

Ainsi, l'effet clinique réel de l'étude ENHANCE ne pourra être apprécié que lorsque seront connus les résultats de ces études. L'une sera très indicative, l'étude IMPROVE-IT, puisqu'elle a pour objet d'étude la maladie coronaire; les deux autres sont de vrais défis, puisqu'évaluant de nouveaux domaines d'utilité potentielle des hypolipémiants, le rétrécissement aortique valvulaire et l'insuffisance rénale, avec tous les risques encourus par ce type d'étude pour lesquelles il est possible qu'un hypolipémiant n'ait pas d'effet particulier ou qu'il soit mal toléré du fait de la pathologie évaluée. Ce programme est donc ambitieux et témoigne du fait que les laboratoires commercialisant l'ézétimibe souhaitent qu'elle soit soumise aux bonnes règles d'évaluation des traitements. En d'autres termes, et plus simplement, à un moment où ces deux laboratoires sont critiqués, ces études témoignent qu'ils croient en leur molécule et qu'ils "jouent le jeu".

2. – Les hypothèses concernant les résultats négatifs de l'étude ENHANCE

L'étude ENHANCE montre donc qu'une diminution du LDL-cholestérol de 16,5 % supplémentaires, obtenue par l'ajout d'ézétimibe à un traitement par une statine fortement dosée, n'a pas d'influence sur l'évolution de l'EIM carotide (et fémorale) de patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. A quoi peut tenir ce résultat? Plusieurs hypothèses doivent être évoquées.

>>> Première hypothèse : la qualité des mesures n'était peut-être pas suffisante pour mettre en évidence une différence. D'après John Kastelein, investigateur principal de l'étude, cette hypothèse peut être écartée. En effet, toutes les mesures ont été vérifiées une seconde fois, ce qui d'ailleurs explique, d'après lui, une partie du retard mis à divulguer les

résultats de l'étude; il s'est en effet écoulé deux ans entre la fin de l'étude et la présentation de ses résultats.

>>> Seconde hypothèse : il est possible que la voie par laquelle l'ézétimibe diminue la cholestérolémie totale et LDL n'apporte aucun effet sur l'évolution de l'EIM. Si cette hypothèse devait être vérifiée, elle aurait deux conséquences possibles et complémentaires :

– il pourrait sembler que la théorie selon laquelle plus le LDL est bas, meilleur est le pronostic cardiovasculaire ne soit plus validée. De fait, rappelons d'une part que cette théorie n'est validée que lors de l'emploi d'une statine et, d'autre part, qu'une étude récente, ayant évalué le torcetrapib, a montré que cette molécule diminue de 25 % le LDL-cholestérol, mais augmente de plus de 50 % la mortalité totale, ce qui est un argument non conforme à la théorie selon laquelle "le plus bas est le mieux",

– la relation entre diminution du LDL-cholestérol et diminution du risque d'événements cardiovasculaires serait donc dépendante de la molécule utilisée pour diminuer le LDL-cholestérol et toute molécule agissant sur les paramètres lipidiques devrait donc être évaluée quant à ses effets cliniques réels.

>>> Troisième hypothèse : il est possible que la diminution supplémentaire du LDL ait été trop faible (16,5 %) pour permettre d'enregistrer une différence substantielle d'effet sur l'EIM entre les groupes comparés. Indirectement, cet élément remet aussi en cause l'utilité de la molécule évaluée.

>>> Quatrième hypothèse : il est possible que la méthode de l'étude et notamment le type de patients enrôlés n'ait pas permis de mettre en évidence un effet du traitement. C'est l'hypothèse retenue par l'investigateur principal de l'étude lors de sa présentation. Il a soutenu cette hypothèse en présentant

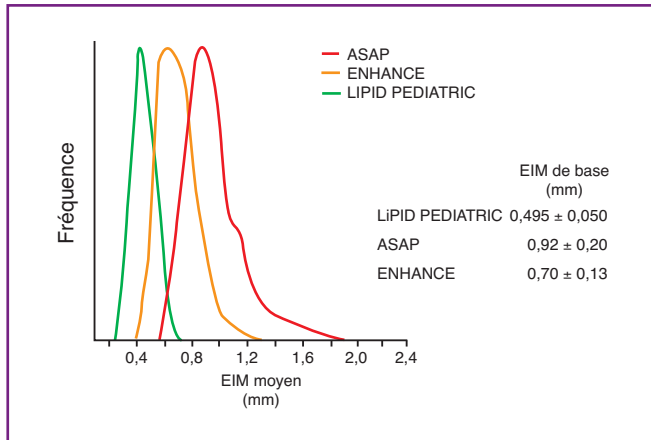


Fig. 1 : Epaisseur intima-média (EIM) de la carotide à l'état de base dans les essais LIPID pédiatric, ASAP et ENHANCE.

une figure illustrant la distribution des valeurs d'EIM carotide dans les trois études ayant évalué un hypolipémiant sur l'évolution de l'EIM carotide chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (fig. 1). Cette figure illustrerait le fait que la distribution des valeurs d'EIM dans la population de l'étude ENHANCE était relativement faible et qu'il était donc, in fine, peu probable de mettre en évidence un effet d'une thérapeutique hypolipémiante.

>>> **Enfin, cinquième hypothèse : les patients de l'étude ENHANCE étant antérieurement et/ou durant l'étude traités par une statine, il est possible qu'un traitement hypolipémiant supplémentaire et différent ne permette pas d'obtenir un effet sur l'EIM.** Si cette hypothèse était vérifiée, quel serait alors l'intérêt d'ajouter un hypolipémiant différent à un patient recevant déjà une statine ?

3. – Analyse de la valeur de certaines de ces hypothèses

Cette étude et les hypothèses avancées pour expliquer son résultat neutre soulèvent une discussion intéressante où il peut être utile de juger si les deux dernières hypothèses (les plus physiopathologiques en apparence) sont soutenues par les données cliniques disponibles. Pour cela, il est utile de décomposer la problématique en plusieurs questions complémentaires.

>>> **Première question : comment évolue l'EIM carotide en fonction de l'âge ?** Dans une étude parue en décembre 2007 dans l'*European Heart Journal*, la valeur moyenne de l'EIM dans une population adulte saine âgée de 24 à 39 ans est de 0,59 mm et se majore en moyenne de 0,0057 mm par année d'âge. En faisant un rapide calcul, les

patients inclus dans l'étude ENHANCE ont donc une EIM supérieure à la norme de leur âge. **Première réponse : l'EIM augmente régulièrement avec l'âge.**

>>> **Deuxième question : peut-on modifier la progression de l'EIM avec un traitement pharmacologique ?** De nombreuses études ont montré qu'il était possible de ralentir, voire d'inverser, la progression de l'EIM, y compris chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, comme cela a été le cas dans les études LIPID PEDIATRIC et ASAP (tableau III) lorsqu'est utilisée une statine. En dehors de l'hypercholestérolémie familiale, dans les études ayant évalué l'effet des statines chez des patients sans élévation nette de leur EIM, il a le plus souvent été mis en évidence un effet significatif en faveur d'une moindre progression de l'EIM. **Deuxième réponse : il est possible d'influer dans un sens jugé favorable sur l'EIM avec un traitement pharmacologique, notamment avec une statine.**

>>> **Troisième question : chez des patients ayant une EIM carotide à 0,70 mm (c'est-à-dire dans les limites de la normale), peut-on envisager un effet favorable d'un traitement hypolipémiant ?** Une étude (entre autres) permet de répondre à cette question. En effet, dans l'étude MARS (voir : <http://www.annals.org/cgi/content/full/124/6/548>), chez 188 patients âgés en moyenne de 58 ans à l'inclusion l'EIM carotide initiale était à 0,70 mm, donc équivalente à celui des patients inclus dans ENHANCE. Le LDL initial était à 1,55 g/L et, un traitement par la lovastatine ayant permis une diminution du LDL en moyenne de 28 %, a été associé à une diminution de l'EIM en moyenne de 0,028 mm par an, alors que dans le groupe placebo, l'EIM progressait de 0,015 mm par an. **Troisième réponse : il est possible d'observer un effet jugé favorable sur l'EIM carotide chez des patients ayant des valeurs d'EIM considérées dans la "norme", c'est-à-dire de l'ordre de 0,70 mm.**

>>> **Quatrième question : un traitement préalable par une statine, ou un traitement en cours par une statine, peut-il gommer l'effet d'une diminution supplémentaire du LDL ?** Le tableau III permet de fournir les réponses aux deux éléments de la question. Dans l'étude ASAP, 71 % des patients avaient préalablement à leur inclusion un traitement par un hypolipémiant (vs 82 % dans l'étude ENHANCE) et il a été mis en évidence un effet favorable du traitement évalué. Dans cette même étude, tous les patients du groupe contrôle recevaient une statine, et dans le groupe expérimental recevant une statine à une posologie plus puissante, un effet favorable sur l'EIM a été mis en évidence. **Quatrième réponse : il est possible d'observer un effet favorable sur l'évo-**

	LIPID PEDIATRIC	ASAP	ENHANCE
Nombre de patients	214	325	720
Age moyen	13 ans	48 ans	46 ans
Pourcentage de patients préalablement traités par des hypolipémiants		71 %	82 %
EIM carotide de base	0,497 mm	0,93 mm	0,70 mm
Durée du suivi	2 ans	2 ans	2 ans
Dates de conduite de l'étude	De 1997 à 2001	De 1997 à 2001	De 2002 à 2006
Traitements évalués	Pravastatine 20 à 40 mg/j vs placebo	Atorvastatine 80 mg/j vs simvastatine 40 mg/j	Ezétimibe 10 mg/j + simvastatine 80 mg/jr vs placebo + simvastatine 80 mg/j
LDL moyen à l'inclusion	2,38 g/L	3,10 g/L	3,18 g/L
Variation moyenne du LDL sous traitement expérimental (vs traitement contrôle)	Diminution de 27 %	Diminution d'environ 20 %	Diminution de 16,5 %
LDL moyen à la fin de l'étude dans le bras expérimental	1,82 g/L	1,47 g/L	1,41 g/L
LDL moyen à la fin de l'étude dans le bras contrôle	2,37 g/L	1,86 g/L	1,92 g/L
Variation de l'EIM sous traitement expérimental	-0,010 mm	-0,031	+0,0111 mm
Variation de l'EIM dans le groupe contrôle	+0,005 mm	+0,036	+0,0058 mm
Valeur de p pour la différence d'EIM entre les groupes	0,02	0,0001	0,17
Bibliographie	<i>JAMA</i> , 2004 ; 292 : 331-7.	<i>Lancet</i> , 2001 ; 357 : 577-81.	<i>NEJM</i> , 2008 ; 358 : 1 431-43.

Tableau III : Données principales des 3 études ayant évalué un traitement hypolipémiant sur l'évolution de l'épaisseur intima-média carotide (EIM) chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

lution de l'EIM avec un traitement hypolipémiant chez des patients antérieurement traités par une statine. Il est possible d'observer un effet favorable sur l'évolution de l'EIM avec un traitement hypolipémiant chez des patients recevant en parallèle un traitement par une statine. Dans les deux cas, le traitement favorable est une statine à posologie élevée.

Ainsi, certaines des hypothèses avancées "au premier regard" pour expliquer les résultats neutres de l'étude ENHANCE ne sont donc pas soutenues par des éléments cliniques forts et concordants. Force est donc d'admettre que plusieurs hypothèses doivent être retenues comme pouvant expliquer ces résultats sans pouvoir en privilégier une plus particulièrement :

- une absence d'effet clinique de l'ézétimibe, qui serait alors en rapport avec le mécanisme par lequel cette molécule diminue la cholestérolémie,
- une diminution trop faible du LDL-cholestérol pour permettre un effet clinique,

– une population particulière ayant déjà une EIM quasi normale et peu évolutive du fait d'un traitement au long cours par une posologie élevée de statine.

4. – Un fond de suspicion autour de l'étude ENHANCE

● Une attente de 2 ans

Les résultats de l'étude ENHANCE sont les premiers à être disponibles concernant l'évaluation clinique à long terme de l'ézétimibe. Leur présentation s'est faite dans un climat particulier et inhabituel, à l'origine d'une certaine suspicion envers la molécule, notamment aux Etats-Unis et dans la presse grand public.

En effet, l'étude ENHANCE a débuté en 2002 et s'est terminée en avril 2006. L'annonce des résultats avait été programmée pour mars 2007 (lors de l'ACC) mais, de fait, ils n'étaient toujours pas disponibles fin 2007. Mi-novembre 2007, plusieurs médias

grand public – dont *Forbes* et le *New York Times* – et médicaux – comme l'édition anglaise du site Internet *theheart.org* – se sont interrogés sur les raisons de ce retard. En réponse à ces interrogations, l'investigateur principal de l'étude, John Kastelein, a indiqué que l'analyse des très nombreuses données était fastidieuse et encore en cours, cela d'autant que le critère primaire avait été modifié, passant de l'évaluation de l'EIM sur les segments de carotide initialement prévue à l'évaluation de l'EIM sur un seul site carotidien (la carotide commune).

Puis, en fin d'année 2007, est apparue (notamment dans le grand public via le *New York Times*) une polémique sur des effets indésirables hépatiques non déclarés de l'ézétimibe obligeant les laboratoires commercialisant la molécule à émettre un communiqué de presse de démenti.

Enfin, début 2008, il semblerait d'ailleurs que ce soit sous une certaine contrainte d'instances officielles américaines que des résultats préliminaires aient été annoncés lors d'une conférence de presse organisée par les laboratoires Merck et Schering-Plough, résultats qui entre-temps étaient revenus au critère primaire initial composite d'EIM.

Dès le lendemain, 15 janvier, l'*American Heart Association*, devant l'ampleur du débat dans les médias, publiait un communiqué appelant en particulier les patients à ne pas interrompre leur traitement hypocholestérolémiant sans avis médical et rappelant au passage l'efficacité bien démontrée des statines. Début février, la saga entrait dans sa version financière, un des dirigeants de Schering-Plough, Carrie Smith Cox, ayant vendu pour 28 millions de dollars de titres en avril 2007. Entre mi-janvier et fin mars, soit avant la présentation officielle des résultats de l'étude, les cours des actions des laboratoires commercialisant la molécule chutaient de 15 à 30 %.

● *La mise en scène de l'ACC et les retombées financières*

Enfin, un événement tout à fait inhabituel allait se produire à l'ACC. Lors de la session inaugurale du congrès, le président en titre de l'ACC a fait un discours très fortement orienté vers la probité, discours suivi d'une lecture sur le financement du système de santé et l'utilisation des ressources en faveur des thérapeutiques éprouvées. Il a annoncé que les résultats de l'étude ENHANCE seraient communiqués lors de cette session inaugurale, ce qui a été fait relativement sobrement par son investigateur principal, John Kastelein. Dans un deuxième temps, le président de l'ACC a invité un panel de plusieurs membres du bureau de l'ACC à fournir un com-

mentaire de cette étude, et, pendant plus d'un quart d'heure, un de ses membres, Harlan M. Krumholz, Professeur de Médecine et d'Epidémiologie à l'Université de Yale, s'est livré à une critique virulente de l'ézétimibe, des laboratoires le commercialisant, des agences d'enregistrement et surtout de la FDA, des prescripteurs de la molécule, qualifiant cette dernière de "cher placebo" ayant déjà coûté plusieurs milliards de dollars aux Américains "pour rien" et proposant qu'elle puisse éventuellement être utilisée... en troisième intention... En termes de communication, l'attaque a été d'une virulence telle que l'on peut douter qu'une telle agressivité permette de résoudre plus facilement le problème complexe soulevé par cette étude. Enfin, soulignant les aléas de la recherche pharmaceutique, dès le lendemain, plusieurs grands journaux économiques relataient les faits (notamment le *Wall Street Journal* pour les Etats-Unis et les *Echos* pour la France, en première page). Le jour même de la présentation des résultats de ENHANCE à l'ACC, Merck et Schering-Plough perdaient 23 milliards de dollars de capitalisation boursière, leurs titres chutant respectivement de 15 et 25 %...

■ ■ QUE CONCLURE ?

Le débat ouvert par cette étude est complexe et doit prendre en compte de nombreux paramètres. Si les critiques faites à l'étude et/ou à l'ézétimibe et/ou aux agences d'enregistrement reposent en partie peut-être sur de bonnes raisons, il est utile de rappeler la complexité et le paradoxe de certains des éléments mis en présence.

En effet, d'un côté, il y a pour le médecin, les patients et les instances finançant le système de soins une nécessité : celle de disposer de thérapeutiques éprouvées pour la prise en charge des patients, c'est-à-dire de traitements ayant démontré un bénéfice clinique pertinent. La preuve qu'un traitement est bénéfique ne peut, en l'état actuel des connaissances, provenir que d'essais cliniques puissants et pertinents. Et d'un autre côté, ces essais sont longs, coûteux et souvent difficiles à mettre en place. Ils constituent une charge financière et un risque de pertes importantes que certains doivent assumer, et cela préalablement à des retombées financières qui restent donc hypothétiques. Il y a donc un enjeu de société, ou plus précisément de fonctionnement d'une société. Ainsi, soit une société accepte collectivement de financer une recherche médicale (avec des choix guidés par des intérêts de Santé publique, mais aussi orientés par des contraintes politiques et administratives), soit elle délègue cette recherche à des groupes (essentiellement financiers) qui, dans l'espoir raisonnable de gains futurs, peuvent juger que le

rapport bénéfice/risque justifie un engagement financier important. Dès lors, la société et les groupes de développement des molécules doivent trouver un mode opératoire où chaque partie préservera ses intérêts et ceux des patients. Dans ce mode opératoire, le plus souvent empirique, il peut parfois apparaître qu'un des acteurs estime que les autres acteurs ont faussé l'implicite règle du jeu : c'est ce qui paraît ressortir du débat autour de l'étude ENHANCE.

Alors, si l'on va jusqu'au bout du raisonnement des détracteurs de cette étude, faut-il donc que toutes les molécules aient démontré un bénéfice clinique avant d'être mises à disposition des médecins et des patients ?

Cette nécessité qui apparaît éthiquement logique est en fait peu pragmatique. Elle serait par ailleurs à l'origine d'un paradoxe que l'on pourrait qualifier de chronologique. En effet, le principe faisant reposer la valeur d'un traitement sur sa validation par des essais cliniques n'est admis que depuis une vingtaine d'années. Les traitements innovants auraient alors un handicap certain puisqu'ils devraient passer par une validation par des essais cliniques et donc acquitter un droit d'entrée élevé pour accéder à un marché dans lequel existe nombre de molécules anciennes et très prescrites pour lesquelles le droit d'entrée n'a pas été du même niveau, et pour lesquelles des données précises concernant le rapport bénéfice/risque ne sont parfois pas connues.

Jusqu'où, légalement, peut-on refuser à un nouveau venu l'avantage procuré à un ancien ? Ainsi, soit il faut accepter une procédure différente pour les enregistrements selon la date à laquelle ils sont effectués, soit il faut accepter l'enregistrement de nouveaux traitements sur des bases qui ne seraient pas uniquement favorables aux traitements anciens, soit encore il faut faire table rase de tout ce qui n'est pas prouvé et donc retirer du marché et/ou du remboursement toutes les molécules non validées ou dont l'évaluation n'a pas montré d'effet clinique favorable. En résumé, soit on accepte la mise sur le marché de l'« ézétimibe préalablement à son évaluation clinique pertinente, soit on refuse sa mise sur le marché et/ou son remboursement et, dans un même esprit, on ne rembourse alors pas une nouvelle statine non encore éprouvée et l'on dérembourse même certaines molécules puisque l'on veut de l'« éthiquement pur ».

Dans le mode opératoire choisi, il a semblé logique qu'un traitement agissant sur des critères intermédiaires (comme le LDL et la pression artérielle) dont la corrélation avec une amélioration du pronostic est probable et agissant par des mécanismes qui ne semblent pas avoir d'effets pervers a priori (corroborés par des études animales et des essais de faible puissance chez

l'Homme) puissent être mises à disposition avant d'avoir démontré un bénéfice clinique réel. Dans cet esprit, il semble aussi logique qu'une molécule dont l'action repose sur un mécanisme nouveau et mal précisé ou dont l'action ne peut pas être évaluée sur un critère intermédiaire acceptable soit soumise à une évaluation préalable dans des essais cliniques avant d'être commercialisée. Ce mode opératoire, qui prévaut aujourd'hui, peut être critiqué d'autant que certaines des appréciations sur lesquelles il repose sont subjectives. Ainsi, par exemple, s'il paraît logique que le clopidogrel obtienne une AMM après au moins un grand essai clinique (l'étude CAPRIE), il n'a pas été aussi favorisé qu'un autre antiagrégant qui n'avait pas été soumis au même droit d'entrée, mais il est vrai 30 ans plus tôt, l'aspirine. De même, si le développement du torcetrapib a été conduit en effectuant des essais cliniques préalablement à une demande d'enregistrement, qui dit que, devant ses effets lipidiques hautement favorables (augmentation du HDL de 72 %, diminution du LDL de 25 %), des commissions d'enregistrement n'auraient pas autorisé sa mise sur le marché ?

Ainsi, l'étude ENHANCE et le débat qu'elle a suscité soulève un problème très complexe, multiparamétrique et relevant de choix de société. Dans l'attente que ces choix soient faits, des comités d'expert d'agence d'enregistrement doivent régulièrement prendre des décisions, tout en sachant qu'ils risquent d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament finalement inutile ou dangereux, et inversement de ne pas permettre à un médicament d'être disponible rapidement alors qu'il s'avèrera très efficace. Ces experts jugent d'un dossier et prennent à plusieurs des décisions qu'ils jugent raisonnables, bien qu'obligatoirement subjectives.

Enfin, si d'un côté il y a les agences d'enregistrement qui vont décider si un médicament peut être mis à disposition du corps médical et des patients selon des critères variables, de l'autre côté il y a le médecin qui doit faire un choix dans les traitements qu'il va utiliser parmi ceux disponibles. Ce médecin ne pourrait reprocher aux agences, en cas d'événements indésirables ou de découverte a posteriori d'effets néfastes d'un traitement, d'avoir mis ce traitement à disposition, c'est bien le médecin qui a utilisé le traitement non suffisamment éprouvé.

En synthèse, le médecin doit favoriser en première intention les traitements dont le rapport bénéfice/risque est correctement évalué. Si un traitement est disponible mais que son rapport bénéfice/risque n'est pas connu, il n'y a aucune urgence ou nécessité à l'utiliser, soit les études cliniques pertinentes sont en cours et il convient d'en attendre les résultats, soit ces études cliniques ne sont pas en cours et, dans le doute, il vaut

mieux s'abstenir de prescrire un traitement dont on ne connaît pas le rapport bénéfice/risque.

■ CONCERNANT L'EZETIMIBE, QUE RETENIR ?

Cette molécule originale est en phase d'évaluation et les études cliniques pertinentes évaluant son apport clinique sont en cours. Elle est dans un processus où il a été jugé qu'elle pouvait être mise à disposition avant que son rapport bénéfice/risque précis ne soit connu. Il y a probablement eu à l'origine de cette décision une prise en compte d'une tolérance acceptable reposant sur le fait que le mécanisme d'action de la molécule (s'apparentant dans la théorie à celui d'une résine) n'était pas reconnu comme pouvant entraîner un risque d'effets indésirables majeurs, ce qui a été corroboré par les études cliniques initiales. D'un autre côté, celui de l'effet clinique potentiel, il a probablement été admis que la baisse de LDL-cholestérol était un critère intermédiaire devant per-

mettre d'envisager un bénéfice clinique, et de ce fait une mise à disposition hors première intention a dû apparaître comme une option acceptable, la place de la molécule dans la stratégie thérapeutique pouvant être revue en fonction des éléments fournis pas son développement clinique.

Ainsi, l'ézétimibe ne peut être envisagée comme traitement de première intention des dyslipidémies, notamment et surtout parce que le bénéfice des statines à faible comme à forte posologie est parfaitement quantifié et justifie leur utilisation jusqu'aux posologies élevées quand cela est nécessaire et bien toléré. Ainsi, il pourrait être possible de définir la première intention dans la prise en charge des dyslipidémies comme étant le recours à une statine, et la seconde intention, si cela n'a pas été fait d'emblée, comme l'augmentation des posologies de statines jusqu'aux doses validées (80 mg/j d'atorvastatine, 40 mg/j de simvastatine ou de pravastatine et 80 mg/j de fluvastatine). En cas de mauvaise tolérance effective d'une statine justifiant son arrêt, seuls la cholestyramine et le gemfibrozil ont démontré améliorer le pronostic cardiovasculaire. Ils constituent les alternatives aux statines, avec un degré de validation qui, bien que relativement modéré, est le plus élevé. Au-delà de ce schéma se situe l'ézétimibe, et ce pour les médecins qui ont des raisons de penser qu'une action thérapeutique avec son coût et ses risques potentiels sera supérieure à une inaction thérapeutique. ■

Bibliographie

Protocole de l'étude ENHANCE

KASTELEIN JJ, SAGER PT, DE GROOT E, VELTRI E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J*, 2005 ; 149 : 234-9.

Publication des résultats de l'étude ENHANCE

KASTELEIN JJ, AKDIM F, STROES ES, ZWINDERMAN AH, BOTS ML, STALENHOEF AF, VISSEREN FL, SIJBRANDS EJ, TRIP MD, STEIN EA, GAUDET D, DUIVENVOORDEN R, VELTRI EP, MARAIS AD, DE GROOT E. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1431-43.

Editoriaux et commentaires relatifs à l'étude ENHANCE

BROWN BG, TAYLOR AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe ? *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1504-7.

DRAZEN JM, JARCHO JA, MORRISSEY S, CURFMAN GD. Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1507-8.

SUCKLING K. The ENHANCE Study : an unusual publication of trial data raises questions beyond ezetimibe. *Expert Opin Pharmacother*, 2008 ; 9 : 1067-70.

ARMITAGE J. Commentary on NICE technology appraisal guidance on ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. *Heart*, 2008 ; 94 : 643-5.

CHARLES Z, PUGH E, BARNETT D. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia : NICE technology appraisal guidance. *Heart*, 2008 ; 94 : 642-3.

BAYS HE, NEFF D, TOMASSINI JE, TERSHAKOVIC AM. Ezetimibe : cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008 ; 6 : 447-70.

