

**Avertissement** : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 17 novembre 2015

Hôpital cantonal de Genève

**Improve-it : l'Ezetimibe ? Nouveau médicament miracle... ?**

Prof. F. Mach

L'article c'est l'étude IMPROVE-IT « Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes, Christopher P. Cannon, N Engl J Med 2015; 372:2387-2397 [June 18, 2015](#) ».

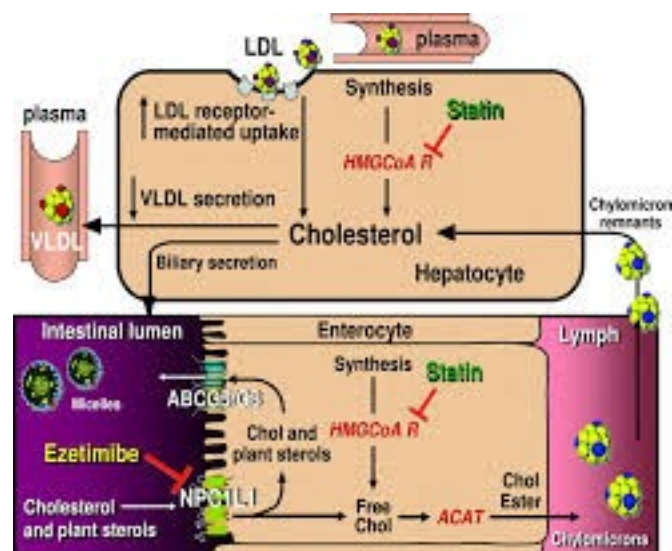
François Mach nous rechante (a capella) son refrain favori...soit : « depuis 30 ans, on sait qu'il y a une corrélation entre le cholestérol total, le LDL et le risque ou la mortalité cardiovasculaire...depuis 20 ans on sait qu'en prévention secondaire les traitements qui diminuent le cholestérol, en particulier les statines, diminuent ce risque... » .

L'hypothèse d'IMPROVE IT : Est ce que l'ajout d'Ezetimide (donc d'Ezetrol®) en prévention secondaire amène un bénéfice en ce qui concerne la morbi/mortalité chez des patients déjà sous statines ?

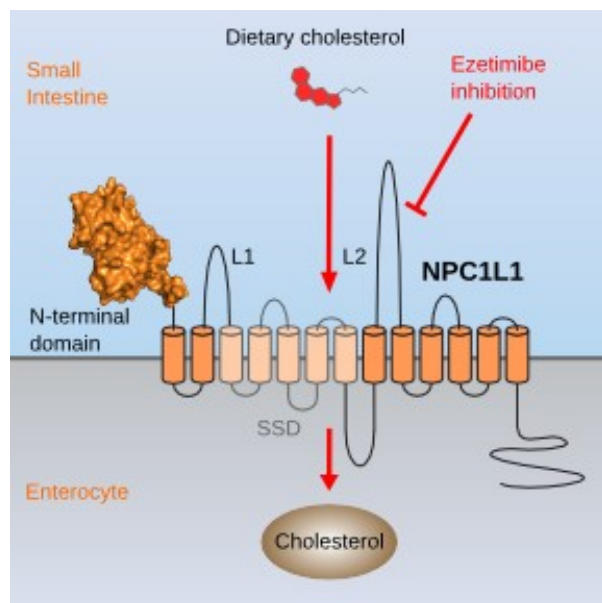
On rappelle que, alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol elles tendent à augmenter sa réabsorption intestinale, l'Ezetimibe diminue l'absorption intestinale du cholestérol mais augmenterait parallèlement sa synthèse...

Il y a donc un « rationnel » à associer les 2 molécules...

L'Ezetimibe agit sur le récepteur NPC1L1, qui est exprimé dans les [entérocytes](#) du [jéjunum](#) et sert au transport du [cholestérol](#) et des [phytostérols](#) de la lumière digestive vers la circulation sanguine<sup>1</sup>.



(en vert les statines , inhibant l'HMGCAR, et en jaune l'Ezetimibe agissant sur le récepteur...cf ci dessous)



Dans IMPROVE IT les patients avaient déjà un cholestérol LDL en dessous de 3,6mmol...ils étaient randomisés en 2 groupes...soit Simvastatine 40mg (Zocor®) soit Simvastatine 40mg + 10mg d'Ezetimibe (Inegy 40/10®).

Le 1<sup>er</sup> groupe obtenait un LDL de +/- 1.8 mmol/l, le 2<sup>e</sup> de 1.3 mmol/l

Et dans le 2<sup>e</sup> groupe (avec Ezetimibe) il y avait 2% d'événements cardiovasculaires en moins (en chiffre absolu) ce qui fait un NNT de 50...mais aucunes différences de mortalité...

Les patients diabétiques étaient plus avantagés par le double traitement que les autres avec 5.5 % d'événements en moins donc un NNT de 18.

Pas de différences d'effets secondaires...

François Mach nous rappelle le refrain de sa chanson préférée...

« The lower, the better... »

Il y a des bémols...bien sûr...pas d'effets sur la mortalité...beaucoup de « drop-outs » dans les 2 groupes...peut-être que l'Ezetimibe a un effet non lié au LDL : inhibition des plaquettes ? effet sur les Triglycérides, sur l'inflammation ?...la Simvastatine n'est plus la statine de 1<sup>er</sup> choix actuellement...

Il y a plein de choses intéressantes qui paraissent sur le cholestérol qui font penser que probablement François Mach a (scientifiquement) raison :

Les patients qui ont une mutation qui rend caduque leur gène NPC1L1 ont un cholestérol plus bas et moins d'événements cardiovasculaires que les autres (Inactivating Mutations in *NPC1L1* and Protection from Coronary Heart Disease, N Engl J Med 2014; 371:2072-2082)

Les patients qui ont une mutation de la protéine PCSK9 (PCSK9 est le neuvième membre de la classe des pro-protéine convertases, dont le rôle est de cliver les précurseurs de différentes protéines. Dans le foie, elle se fixe aux récepteurs du [LDL-cholestérol](#) et induit leur dégradation. Ce phénomène ralentit le captage et la dégradation du [LDL-cholestérol](#), augmentant ainsi les taux sanguins - Wikipedia), de l'HMGCAR (intervenant dans la synthèse du Cholesterol) ou de la protéine NPC1L1...ont toujours moins de problème cardiovasculaire que les autres.

Le docteur moyen US a un LDL à 3.4 mmol, le suisse moyen à 2.8 mmol, nos ancêtres magdaléniens chasseurs cueilleurs à 1.6mmol et les primates à 1.5 mmol...

Qu'on se le dise ...

Et avec le futur anticorps monoclonal anti PCSK9 administré par voie sous cut. toutes les deux à 4 semaines on arrive à des taux de LDL inférieurs à 0.5 mmol, si j'ai bien entendu...

Si on continue la comparaison phylogénétique on va se retrouver proche de l'ornithorynque avec du LDL à ce niveau...est-ce qu'on en sera plus heureux...on verra...



(une chose est sûre , c'est que l'on mourra beaucoup plus vieux, et que l'on aura le temps de faire plein de micro-infarctus cérébraux...Cool... !!)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)