

## InfoPratique

Chez les patients recevant une statine à dose maximale ou chez ceux ayant une intolérance aux statines, est-ce que l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9 (iPCSK9) sont bénéfiques en ce qui concerne la prévention d'événements cardiovasculaires et la mortalité ?



**Jean-Benoît Veillette**, R1  
**Xavier Savard**, R1

**Discipline médicale et milieu de formation :**  
Tronc commun de médecine interne, Université Laval

**Révisé par :**  
Dr Michel Cauchon

### **Contribution à la prise de décision clinique**

Cette revue systématique avec méta-analyse de bonne qualité, mais dont les essais cliniques ont des limitations méthodologiques, rapporte que l'ézétimibe et les iPCSK9 en ajout à une statine ont des bénéfices sur la prévention d'événements

cardiovasculaires, mais pas sur la mortalité, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé à très élevé (prévention secondaire).

### **Référence de l'article**

Kan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, et coll. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. The British Journal of Medicine, May 2022; 377: e069116.

### **Adresse de l'article via Pubmed**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508321/>

### **Résumé structuré**

#### **Objectif**

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe et des iPCSK9 sur les issues cardiovasculaires chez les adultes prenant une statine à la dose maximale tolérée ou intolérants aux statines.

#### **Conception**

Revue systématique avec méta-analyse

#### **Source de données**

Une recherche exhaustive, sans restriction de langue, a été réalisée avec des termes tels que, « lipid », « LDL », « cholesterol », « statin », « ezetimibe » et « proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor » dans les bases de données suivantes : Medline, EMBASE et Cochrane Library. Une recherche d'articles sur ClinicalTrials.gov, dans des méta-analyses sur le sujet, dans la bibliographie des études retenues et dans plusieurs journaux scientifiques reconnus a également été effectuée. La date limite de publication était le 31 décembre 2020.

#### **Sélection des études**

Les études ont été sélectionnées par deux personnes indépendantes selon les critères d'inclusion suivants : essais cliniques randomisés cherchant à réduire le risque cardiovasculaire quel que soit le risque cardiovasculaire initial dans lesquels des patients ayant des valeurs médianes de LDL-C  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1,8$  mmol/L) ont été assignés à un iPCSK9 par rapport à un groupe témoin placebo, à de l'ézétimibe par rapport à un groupe témoin placebo ou à un iPCSK9 par rapport à l'ézétimibe. Les autres critères sont une taille d'échantillon de plus de 500 patients et un suivi à plus de 6 mois. Les essais devaient reporter les issues d'intérêt.

Les critères d'exclusion sont les études dans lesquelles le groupe témoin et le groupe d'intérêt (iPCSK9 ou ézétimibe) recevaient des doses de statines différentes. Les doublons d'études ont été retirés.

## **Interventions**

16 essais cliniques randomisés, comprenant un total de 111 098 patients, ont été sélectionnés. 14 études, comprenant 83 660 patients, ont été inclus dans l'analyse primaire alors que 2 ont été ajoutés uniquement dans les analyses de sensibilité.

10 études ont comparé les iPCSK9 avec un groupe témoin comprenant un total de 59 664 patients, alors que 3 études ont comparé l'ézétimibe avec un groupe témoin pour un total de 23 276 patients et 1 étude comprenant 720 patients a comparé l'ézétimibe avec les iPCSK9.

Le calculateur de risque cardiovasculaire dérivé de l'étude PREDICT a été utilisé afin de classer les sujets en risque faible à très élevé, tant en prévention primaire que secondaire (1). Les issues de la revue étaient la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toute cause, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels dans un suivi de plus de 6 mois.

## **Extraction des données**

Deux auteurs indépendants ont extrait les données des études, évalué l'exactitude des données et évalué le risque de biais à l'aide d'un outil Cochrane modifié (RoB 1.0). Toute divergence a été résolue par consensus ou par l'inclusion d'une troisième partie. Les auteurs des études originales ont été contactés lors d'incertitude. Les données ont été analysées selon le respect de l'intention de traitement.

La méta-analyse a utilisé un modèle d'analyse à effet fixe. L'hétérogénéité statistique des résultats des études a été évaluée par l'indice  $I^2$  ou par la mesure de variance  $\tau^2$ . Une analyse par division de nœud a été utilisée. Des analyses de sensibilité ont été réalisées selon l'issue principale des études (issue cardiovasculaire ou non).

## **Synthèse des données**

L'ézétimibe et les iPCSK9 en ajout à une statine diminuent de façon significative les risques d'événements cardiovasculaires, sans toutefois, diminuer la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale. En effet, l'ézétimibe en combinaison avec une statine diminue le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,87 ; IC 95% : 0,80 à 0,94) et d'accident vasculaire cérébral (RR 0,82 ; IC 95% : 0,71 à 0,96), mais pas la mortalité cardiovasculaire et globale.

L'ajout d'un iPCSK9 à une statine diminue le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,81 ; IC 95% : 0,76 à 0,87) et d'accident vasculaire cérébral (RR 0,74 ; IC 95% : 0,64 à 0,85),

mais pas la mortalité cardiovasculaire (RR 0,95 ; IC 95% : 0,87 à 1,03) ou la mortalité globale (RR 0,95 ; IC 95% : 0,87 à 1,03).

Chez les sujets à risque cardiovasculaire très élevé, l'ajout d'iPCSK9 diminue les AVC (21 pour 1000 patients traités) et les infarctus du myocarde (16 pour 1000), avec une qualité des preuves modérée à élevée selon la méthode GRADE. Pour la même population, l'ajout d'ézétimibe diminue les risques d'AVC (14 pour 1000), mais la réduction de risque d'infarctus du myocarde n'est pas statistiquement significative (qualité des preuves modérée).

L'ajout d'ézétimibe à un iPCSK9 et statines diminue le risque d'AVC (11 pour 1000), mais la réduction de risque d'infarctus du myocarde n'est pas statistiquement significative (qualité des preuves faible).

L'ajout d'iPCSK9 à l'ézétimibe et aux statines diminue les infarctus du myocarde (14 pour 1000) et les AVC (17 pour 1000) (qualité des preuves faible).

Des résultats similaires ont été rapportés pour les sujets à risque élevé.

Pour ce qui est des patients à risque faible et modéré, l'ajout d'ézétimibe ou d'un iPCSK9 n'a démontré de bénéfice au niveau de ces issues.

À noter que les bénéfices étaient similaires pour les patients intolérants aux statines ayant un risque cardiovasculaire élevé à très élevé.

## **Conclusion des auteurs**

L'ajout d'ézétimibe ou d'un iPCSK9 diminue la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC, mais pas la mortalité chez les adultes à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé ou qui reçoivent une thérapie à base de statines à la dose maximale tolérée ou qui sont intolérants aux statines.

## **Commentaires**

### **Pertinence de l'étude**

Les dernières lignes directrices recommandent une cible de LDL de 2,0 mmol/L chez le patient diabétique et de 1,8 mmol/L en présence d'une maladie cardiovasculaire (2). Chez les patients n'atteignant pas ces cibles malgré une dose de statines maximale tolérée ou chez les patients intolérants aux statines, d'autres options thérapeutiques tels que l'ézétimibe et les iPCSK9 sont disponibles, mais quelle est leur efficacité réelle sur les événements cardiovasculaires ?

### **Critique de la méthodologie**

La méthodologie de cette étude est dans l'ensemble de bonne qualité. La question clinique est claire et précise et les issues d'intérêt ont été déterminées par un groupe multidisciplinaire d'experts. Les critères méthodologiques suivent les normes du groupe PRISMA. Le protocole n'a cependant pas été retrouvé sur des sites d'enregistrement tel que PROSPERO.

L'ensemble de la réalisation de la revue a été faite par deux personnes indépendantes, autant au niveau de la sélection, de l'extraction des données et de l'évaluation de la qualité des études.

La stratégie de recherche était très large et a été utilisée dans plusieurs bases de données et reprise des données des dernières méta-analyses, sans restriction de langue. Une recherche d'analyse non publiée a été effectuée. L'analyse par graphique en entonnoir pour chacune des issues ne suggère pas de biais de publication. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient clairement identifiés. Le processus de sélection et les raisons d'exclusion des études sont bien présentés selon un diagramme de flux.

La qualité méthodologique des études a été évaluée par l'outil de référence du groupe Cochrane. Plusieurs études ont un risque élevé de biais limitant ainsi la confiance envers les conclusions. Les aspects les plus problématiques dans les études sont les données manquantes et la mesure des issues. La qualité des preuves est explicitée formellement avec la méthode GRADE pour chaque issue.

L'analyse statistique de la méta-analyse a été faite avec un modèle fixe. Les résultats sont statistiquement significatifs pour les issues de prévention d'infarctus et de prévention des accidents vasculaires cérébraux. Toutefois, il y a un chevauchement des intervalles de confiance dans les issues de mortalité.

Il y a une hétérogénéité statistique importante des études pour certaines issues. Il y avait notamment une forte hétérogénéité pour la mortalité toute cause ( $I^2=49\%$ ) et la mortalité cardiovasculaire ( $I^2=70\%$ ) dans les études comparant l'ézétimibe à un groupe témoin placebo. De plus, il y avait une hétérogénéité modérée pour la prévention d'infarctus du myocarde non fatal ( $I^2=36\%$ ) et pour la mortalité toute cause ( $I^2=20\%$ ) dans les études comparant un iPCSK9 à un groupe témoin placebo. Les autres issues n'avaient pas d'hétérogénéité rapportée ( $I^2=0\%$ ). Certaines données rapportées proviennent toutefois d'extrapolation ou de comparaisons indirectes.

### **Financement de l'étude**

Cette étude n'a pas reçu de financement pour son élaboration ou son déroulement. Un seul auteur a déclaré un conflit d'intérêts par des fonds reçus pour une étude sur les statines par la « Swiss National Scientific Foundation ».

### **Mise en perspective selon l'état des connaissances**

Les résultats de cette méta-analyse concordent avec ceux d'une méta-analyse antérieure portant sur l'efficacité des iPCSK9 comparativement à l'ézétimibe ou à un placebo en ce qui a trait aux mêmes issus primaires et secondaires. En effet, cette méta-analyse comprenant 23 essais cliniques randomisés et 88 041 participants a démontré que l'utilisation des iPCSK9 n'est pas associée à une diminution significative de la mortalité globale (OR 0,91; IC 95% : 0,78-1,06; ) ou de la mortalité cardiovasculaire (OR 0,95; IC 95% : 0,84-1,07), mais permettrait cependant de diminuer les risques d'infarctus du myocarde (OR 0,80; 95% IC 0,71-0,91;  $p < 0,0001$ ), d'AVC (OR 0,75, 95% IC 0,65-0,85;  $p < 0,0001$ ) et de besoin de revascularisation coronarienne (OR 0,82; IC 95% : 0,77-0,88). (3)

Il est également possible de retrouver des résultats similaires dans une méta-analyse de Zhan (26 essais cliniques randomisés, 23 499 participants) où l'ézétimibe ajouté à une statine pourrait diminuer modestement le risque cardiovasculaire. Cette synthèse rapporte que l'ézétimibe diminue le d'infarctus du myocarde (RR 0,88; IC 95% : 0,81-0,95) et d'accident vasculaire cérébral (RR 0,83; IC 95% : 0,71-0,97), sans changer la mortalité cardiovasculaire (RR 1,00; IC 95% : 0,89-1,12). (4)

## Références

1. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, Poppe K, Riddell T, Harwood M, Exeter D, Mehta S, Grey C, Wu BP, Metcalf P, Warren J, Harrison J, Marshall R, Jackson R. Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study. *Lancet*. 2018 May 12; 391(10133):1897-1907. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30664-0. Epub 2018 May 4. PMID: 29735391.
2. Pearson GJ; Thanassoulis G; Anderson TJ; Barry AR; Couture P; Dayan N; et coll. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. (2022) *Canadian Journal of Cardiology*. 37: 1129-1150.
3. AlTurki A, Marafi M, Dawas A, Dube MP, Vieira L, Sherman MH, Gregoire J, Thanassoulis G, Tardif JC, Huynh T. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies on Mortality and Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiol*. 2019 Dec 15;124(12):1869-1875. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.011. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31679643.
4. Zhan H; Tang M; Liu F; Xia P; Shu M; Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database System Review*. 2018(11): CD012502.

### **Disclaimer:**

*All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.*