

L'icosapent éthyle utilisé pour les patients présentant une hypertriglycéridémie diminue-t-il le risque cardiovasculaire?

Julien Quang Le Van*¹, B.Pharm, M.Sc., BCCP, Arnaud Canneva*¹, Pharm.D., M.Sc.

¹Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

*Julien Quang Le Van et Arnaud Canneva ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 23 février 2021; Accepté après révision par les pairs le 9 juin 2021

Titre de l'article : *Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia*. N Engl J Med 2019;380:11-22¹.

Auteurs : Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et coll. pour le groupe d'investigateurs REDUCE-IT.

Commanditaires : L'étude REDUCE-IT était financée par Amarin Pharma qui a aussi participé à l'élaboration du protocole, à la collecte et à l'analyse des données.

Cadre de l'étude : Chez les personnes qui ont un risque cardiovasculaire accru et prennent des statines, les taux d'événements cardiovasculaires demeurent élevés². Chez ces patients, une triglycéridémie élevée persistante a été associée à une augmentation du risque d'événements ischémiques³. Parmi les médicaments réduisant le dosage sérique des triglycérides, comme la niacine et les fibrates, aucun n'a pu démontrer une diminution des infarctus du myocarde (IDM), de la mortalité cardiovasculaire et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) lorsqu'ajouté aux statines⁴⁻⁷.

Dans les dernières années, on a mené plusieurs études sur les oméga-3 et leurs bénéfices potentiels sur la réduction des événements ischémiques. En effet, les oméga-3 semblent avoir des propriétés anti-inflammatoires, antioxydatives et stabilisatrices de la plaque athéromateuse ainsi que des membranes cellulaires⁸. Toutefois, la dernière méta-analyse sur les oméga-3, en 2018, regroupant 77 917 patients de 10 différentes études, n'a pas pu démontrer des avantages chez les patients recevant déjà des statines⁹. En regardant chacune des études incluses dans la méta-analyse, on pouvait constater que les doses d'oméga-3 étudiées étaient généralement faibles (inférieures à 2,55 g/jour), qu'il y avait une grande variabilité dans les mélanges d'oméga-3 étudiés (ratio variable d'acide eicosapentaénoïque [EPA] et d'acide docosahexaénoïque [DHA]) et qu'aucune étude n'avait, comme critère d'inclusion, un seuil de triglycéridémie minimal, ce qui aurait permis d'étudier une population de patients souffrant d'hypertriglycéridémie. Plus précisément, les résultats de l'étude JELIS semblaient aussi montrer que l'EPA est l'oméga-3 ayant le plus d'effets protecteurs sur le plan cardiovasculaire¹⁰.

Dans ce contexte, l'étude REDUCE-IT visait à évaluer les effets de l'icosapent éthyle à haute dose, une forme purifiée d'EPA, sur la prévention d'événements ischémiques, chez des patients souffrant d'hypertriglycéridémie malgré la prise de statines.

Protocole de recherche : L'étude REDUCE-IT est une étude de supériorité de phase III à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu et menée dans 473 sites de 11 pays. Les sujets étaient stratifiés selon trois caractéristiques, soit le type de risque cardiovasculaire (prévention primaire ou secondaire), le lieu géographique et l'utilisation d'ezetimibe ou non. Les patients stratifiés dans le groupe prévention primaire pour le risque cardiovasculaire ne pouvaient représenter plus de 30 % de la totalité des patients enrôlés dans l'étude. Si les investigateurs parvenaient à démontrer une diminution significative du paramètre composite primaire, ils testaient ensuite les objectifs secondaires d'efficacité de façon hiérarchique. Toutes les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Les données étaient analysées par Amarin Pharma puis validées par un statisticien indépendant.

Patients : Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 45 ans ou plus et avoir une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) ou être âgés de 50 ans ou plus et avoir un diagnostic de diabète et d'un facteur de risque additionnel (prévention primaire). Les facteurs de risque additionnels jugés pertinents pour l'étude étaient l'âge de 55 ans ou plus pour un homme et de 65 ans ou plus pour une femme, le tabagisme ou un arrêt tabagique datant de moins de trois mois, l'hypertension artérielle, une valeur de cholestérol de haute densité (c-HDL) inférieure ou égale à 1,0 mmol/L pour les hommes et inférieure ou égale à 1,3 mmol/L pour les femmes, une clairance de la créatinine (ClCr) entre 30 et 60 mL/min, une rétinopathie, une micro ou macroalbuminurie et un index tibio-brachial inférieur à 0,9, sans symptôme de claudication intermittente. De plus, les patients admissibles devaient avoir une triglycéridémie à jeun élevée, soit entre 1,69 et 5,63 mmol/L, et des niveaux de cholestérol de faible densité (c-LDL) relativement bien maîtrisés, soit entre 1,06 et 2,59 mmol/L. À la suite d'un amendement au protocole, pendant que le recrutement des patients était déjà en cours, la limite inférieure du niveau de triglycéridémie acceptable a été augmentée de 1,69 mmol/L à 2,26 mmol/L.

Pour toute correspondance : Julien Le Van, Institut de cardiologie de Montréal, 5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) HIT 1C8, CANADA; Téléphone : 514 376-3330 poste 3510; Courriel : Julien.Quang.LeVan@icm-mhi.org

Les principaux facteurs d'exclusion étaient l'insuffisance cardiaque sévère, une maladie hépatique sévère active, une hémoglobine glyquée supérieure à 10 %, une intervention coronarienne percutanée ou chirurgicale à venir, une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min, un antécédent de pancréatite aiguë ou chronique et une hypersensibilité au poisson et aux fruits de mer. Aussi, les patients ne pouvaient pas prendre de médicaments hypolipémiants autres que les statines, l'ézétimibe et l'icosapent éthyle pendant l'étude.

Interventions : Les sujets étaient répartis de façon aléatoire selon un ratio 1:1 entre le groupe icosapent éthyle deux grammes deux fois par jour et le groupe placebo avec huile minérale pour imiter la couleur et la texture de l'icosapent éthyle. Les patients poursuivaient durant l'étude leur traitement hypolipémiant à base de statines avec ou sans ézétimibe, mais ils ne pouvaient pas recevoir d'autres médicaments hypolipémiants. Après la répartition aléatoire, des suivis en personne étaient effectués au quatrième mois, au douzième mois, puis annuellement par la suite.

Points évalués : Le paramètre d'efficacité primaire de l'étude était un composite de mortalité cardiovasculaire, de survenue d'IDM non fatal, AVC ischémique non fatal, de revascularisation coronarienne ou d'angine instable. Un amendement au protocole datant de juillet 2016 a permis d'établir comme paramètre d'efficacité secondaire clé le composite de mortalité cardiovasculaire, de survenue d'IDM non fatal et d'AVC ischémique non fatal. D'autres paramètres d'efficacité secondaire ont été choisis par les auteurs. Dans l'analyse, ceux-ci étaient testés de façon hiérarchique après le paramètre d'efficacité secondaire clé et dans l'ordre suivant : composite de mortalité cardiovasculaire ou de survenue d'IDM non fatal, IDM (fatal ou non), revascularisation coronarienne urgente, mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour angine instable, AVC (fatal ou non), composite de mortalité de toutes causes, de survenue d'IDM ou d'AVC non fatal, et, enfin, mortalité de toutes causes. Un comité indépendant était chargé de l'adjudication en aveugle des paramètres mentionnés plus haut. Les paramètres de sécurité ne faisaient pas partie des paramètres d'évaluation primaire ni secondaire, mais les auteurs ont quand même rapporté leur survenue durant l'étude.

Résultats : Parmi les 19 212 patients qui ont été évalués pour participer à l'étude, 8179 ont été répartis aléatoirement, soit 4089 patients dans le groupe icosapent éthyle et 4090 dans le groupe placebo. Tous les patients répartis aléatoirement ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et 90,1 % des patients du groupe icosapent éthyle ainsi que 88,8 % de ceux du groupe placebo ont terminé l'étude. La principale raison d'un arrêt prématuré dans les deux groupes était un retrait du consentement en cours de route. Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Toutefois, outre l'intensité de la dose de statine utilisée et l'utilisation ou non d'ézétimibe, aucune donnée n'était fournie sur les autres thérapies concomitantes ayant un effet connu sur le plan cardiovasculaire (antiplaquettaires, antihypertenseurs, hypoglycémisants oraux). Au total, 70,7 % des patients étaient inclus en prévention secondaire et 29,3 %, en prévention primaire. À noter qu'au début de l'étude, le niveau sérique de triglycérides médian des patients était de 2,44 mmol/L, le niveau sérique médian de c-HDL, de 1,03 mmol/L, et le niveau sérique médian des c-LDL, de 1,94 mmol/L. De plus, l'âge médian des patients était de 64 ans, 71,6 % étaient des hommes, 90,3 % des patients étaient d'origine caucasienne et 57,8 % souffraient de diabète de type 2. Enfin, 61,9 % d'entre eux recevaient, à la répartition aléatoire, une statine d'intensité modérée, tandis que 31,5 % recevaient une statine de haute intensité.

Les patients ont été suivis pour une durée médiane de 4,9 ans. En ce qui concerne les paramètres lipidiques, un an après le début de l'étude, on observait une diminution médiane de 18,3 % (0,44 mmol/L) des triglycérides dans le groupe icosapent éthyle, comparativement à une augmentation médiane de 2,2 % (0,05 mmol/L) dans le groupe placebo. Pour les niveaux de LDL-c, on notait une augmentation médiane de 3,1 % (0,05 mmol/L) dans le groupe icosapent éthyle et de 10,2 % (0,18 mmol/L) dans le groupe placebo.

Le paramètre d'évaluation primaire est survenu chez 17,2 % des patients du groupe icosapent éthyle, comparativement à 22,0 % dans le groupe placebo, ce qui a permis de montrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Cela correspond donc à une diminution du risque absolu de 4,8 % et à une diminution du risque relatif de 25 % (rapport de risque [RR] : 0,75, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,68-0,83, $p < 0,001$). Le nombre de patients nécessaires à traiter (NNT) avec l'icosapent éthyle pendant 4,9 ans pour prévenir un événement du paramètre d'évaluation primaire est de 21. Les auteurs ont obtenu des résultats similaires pour le paramètre d'efficacité secondaire clé, avec une incidence de 11,2 % dans le groupe icosapent éthyle et de 14,8 % dans le groupe placebo, ce qui se traduit par une diminution du risque relatif statistiquement significative de 26 % (RR : 0,74; IC 95 % : 0,65-0,83, $p < 0,001$). Le NNT pour prévenir un événement de ce paramètre avec l'icosapent éthyle est calculé à 28 sur une période de 4,9 ans.

L'effet observé de l'icosapent éthyle en ce qui concerne le paramètre d'évaluation primaire et le paramètre d'efficacité secondaire clé était constant parmi différents sous-groupes. De façon intéressante, le taux de triglycérides de base des patients et le niveau d'intensité de leur dose de statine ne semblaient pas avoir un impact sur l'ampleur de l'effet observé. Par contre, bien qu'il y ait eu une tendance à une diminution du taux d'événements dans la cohorte de patients traités en prévention primaire, celle-ci n'était pas statistiquement significative : 12,2 % dans le groupe expérimental *vs* 13,6 % dans le groupe placebo (RR : 0,88; IC 95 % : 0,70-1,10). D'ailleurs, le test d'interaction de ce sous-groupe est inférieur au seuil préétabli par les investigateurs de 0,15 ($p = 0,14$), ce qui indique une différence entre la cohorte de prévention primaire et celle de prévention secondaire quant à l'effet de l'icosapent éthyle. De plus, la diminution du risque absolu de voir survenir le paramètre d'évaluation primaire était de 1,4 % dans ce sous-groupe, alors qu'elle était de 6,2 % dans le sous-groupe de prévention secondaire.

Pour les objectifs secondaires d'efficacité, le taux d'événements de tous les éléments individuels du paramètre composite d'efficacité primaire ainsi que celui des autres paramètres secondaires d'efficacité testés de façon hiérarchique étaient

diminués de façon statistiquement significative dans le groupe icosapent éthyle, sauf pour la mortalité de toutes causes. Celle-ci se chiffrait à 6,7 % dans le groupe icosapent éthyle, comparativement à 7,6 % dans le groupe placebo (RR : 0,87; IC 95 % : 0,74-1,02).

En ce qui a trait aux effets secondaires, notons que le taux de fibrillation auriculaire (FA) était significativement plus élevé dans le groupe icosapent éthyle que dans le groupe placebo (5,3 % vs 3,9 %; $p = 0,003$). De façon similaire, le

taux d'hospitalisations pour FA ou flutter auriculaire était augmenté de manière significative dans le groupe icosapent éthyle. On notait également une tendance à l'augmentation des saignements majeurs dans le groupe icosapent éthyle (2,7 % vs 2,1 %; $p = 0,06$) avec une diminution statistiquement significative du taux d'anémie dans ce même groupe (4,7 % vs 5,8 %; $p = 0,03$). La définition utilisée par les auteurs pour classer la gravité des saignements n'était, par contre, pas divulguée par eux.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1. Les patients étaient stratifiés selon trois caractéristiques : la catégorie du risque cardiovasculaire (prévention primaire ou secondaire), le lieu géographique et l'utilisation d'ézétimibe.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en intention de traiter a été réalisée.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi médian était de 4,9 ans. Par ailleurs, la perte au suivi était similaire dans les deux groupes, soit 9,9 % ($n = 405$) dans le groupe icosapent éthyle et 11,2 % ($n = 460$) dans le groupe placebo. La raison principale des pertes au suivi dans les deux groupes était le retrait du consentement. Au terme de l'étude, le statut vital a été confirmé chez 99,9 % des patients du groupe expérimental, comparativement à 99,7 % dans le groupe placebo.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Une analyse en intention de traiter a été utilisée afin de démontrer la supériorité du traitement sur le plan de l'efficacité.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Les traitements ont été reçus à l'insu des patients, des médecins et des membres du comité indépendant chargé de juger les événements inclus dans les paramètres d'évaluation.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des patients de l'étude étaient comparables. Cependant, il y avait un manque d'information sur les thérapies cardiovasculaires concomitantes (antiplaquettaires, antihypertenseurs, hypoglycémiantes oraux) prescrites par le médecin traitant durant l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Bien que les données sur les médicaments concomitants ne soient pas accessibles, rien ne laisse supposer une différence à cet égard, sachant que les autres thérapies des patients étaient laissées à la discrétion du médecin traitant. La fréquence des suivis était identique dans les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'icosapent éthyle a répondu au critère de supériorité pour la survenue du paramètre composite primaire d'efficacité. Plus précisément, le composite de mortalité cardiovasculaire, d'IDM non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronarienne ou d'angine instable a montré une diminution du risque absolu, de manière statistiquement significative, de 4,8 %, avec un NNT de 21 sur 4,9 ans. Toutefois, cette réduction du risque de présenter le paramètre primaire d'évaluation ne semble pas significative dans la population en prévention primaire.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance (IC 95 %) pour les objectifs primaires et secondaires d'efficacité sont étroits, ce qui indique une bonne précision.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. Environ 70 % des sujets viennent d'Amérique du Nord et 90 % sont d'origine caucasienne. Par conséquent, les sujets étudiés représentent bien les patients atteints de maladie cardiovasculaire et d'hypertriglycéridémie du Québec. Tout comme les patients québécois, les patients de l'étude reçoivent une statine en première ligne pour leur traitement d'hypertriglycéridémie. Les résultats peuvent être appliqués à des patients de 45 ans et plus en prévention secondaire (maladie athérosclérotique coronarienne ou périphérique), sous traitement optimisé par statines avec ou sans ézétimibe, qui ont un niveau sérique de triglycérides entre 1,69 et 5,63 mmol/L et une clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min, et, enfin, qui ne prennent pas d'autres médicaments pour la dyslipidémie, dont les fibrates et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (iPCSK9).
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? NON. Les investigateurs ont tenu compte de plusieurs facteurs confondants dans leurs caractéristiques de base. Par contre, le choix de l'huile minérale comme placebo pourrait avoir influé sur les résultats. En effet, l'huile minérale dans le placebo pourrait avoir affecté l'absorption des statines chez certains patients et avoir biaisé les résultats en faveur du groupe ayant reçu l'icosapent éthyle. Il existe donc une incertitude quant à l'ampleur réelle de l'effet de l'icosapent éthyle. Les taux de fibrillation auriculaire et de saignements majeurs sont plus élevés dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo. Ces risques ne sont pas anodins, mais ils demeurent moins importants que les bénéfices potentiels.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. L'icosapent éthyle a démontré une diminution statistiquement significative du composite primaire d'efficacité regroupant la mortalité cardiovasculaire, les IDM non fatals, les AVC non fatals, les revascularisations coronariennes urgentes et les hospitalisations pour angine instable. De plus, chacun des paramètres du composite primaire a aussi démontré une diminution statistiquement significative, ce qui montre que le composite primaire n'est pas influencé par un seul paramètre.

Discussion

L'étude REDUCE-IT a montré une diminution de la survenue du paramètre composite de mortalité cardiovasculaire, d'IDM, d'AVC ischémique, de revascularisation coronarienne ou d'angine instable. De plus, une diminution de la survenue de tous les paramètres d'efficacité secondaire, sauf la mortalité de toutes causes, a également été observée. La diminution de 25 % de la survenue du paramètre primaire d'efficacité est particulièrement intéressante étant donné que les patients inclus recevaient un traitement hypolipémiant à base de statines à des doses optimisées. Par contre, l'absence d'information quant aux autres traitements en prévention secondaire de la maladie coronarienne athérosclérotique qu'utilisaient les patients laisse planer un doute quant à l'ampleur réelle des bénéfices associés à l'icosapent éthyle. Outre cet aspect, les caractéristiques de base des patients sont similaires entre les deux groupes et la population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec. La durée du suivi de l'étude est aussi tout à fait appropriée.

L'étude REDUCE-IT s'ajoute donc à la littérature récente sur les traitements hypolipémiants en ajout aux statines qui démontrent une diminution des événements cardiovasculaires dont les iPCSK9 font partie. L'étude FOURIER, parue en 2017, évaluait l'ajout de l'évolocumab chez des patients avec une maladie athérosclérotique cliniquement stable avec au moins un facteur de risque additionnel et des c-LDL élevés (supérieurs à 1,8 mmol/L), malgré un traitement optimisé par statines. À titre comparatif, après une durée médiane de suivi de 26 mois, on a constaté une diminution relative de 15 % du même paramètre d'évaluation primaire que dans REDUCE-IT, mais une diminution du risque absolu beaucoup plus faible (1,5 %) ¹¹. Il faut cependant prendre en considération que l'étude REDUCE-IT avait un suivi médian plus de deux fois plus long que l'étude FOURIER. Ainsi, en se basant sur les courbes Kaplan-Meier d'efficacité de l'étude REDUCE-IT, si on avait évalué les résultats de cette étude après seulement 26 mois de suivi médian, l'écart entre le groupe placebo et le groupe icosapent éthyle aurait été moins grand. En 2018, l'étude ODYSSEY OUTCOMES, évaluant cette fois-ci l'alirocumab chez des patients avec un IDM récent et des c-LDL élevés (supérieurs à 1,8 mmol/L), a démontré, après un suivi médian de 2,8 ans, des résultats quasi identiques à ceux de l'étude FOURIER pour le même paramètre d'efficacité primaire ¹². Aussi, dans l'étude REDUCE-IT, l'icosapent éthyle a diminué de façon statistiquement significative la mortalité cardiovasculaire, tandis que l'évolocumab et l'alirocumab n'ont pas pu démontrer une telle association en prévention secondaire dans leurs études respectives ^{11,12}. À la lumière de ces données, en ajout à des doses de statines optimisées, les bénéfices de l'icosapent éthyle semblent être à tout le moins aussi importants que ceux des iPCSK9 en ce qui concerne la survenue d'événements coronariens. Étant donné les différentes durées de suivi et les différences méthodologiques de ces études, il n'est pas possible de comparer directement ces deux classes médicamenteuses.

Par ailleurs, l'essai 4S, qui étudiait l'utilisation de la simvastatine 20 à 40 mg chez des patients avec un antécédent d'IDM ou d'angine chronique et un cholestérol total élevé (entre 5,5 et 8,0 mmol/L), avait montré une diminution du risque relatif de mortalité de toutes causes de 30 %. Cela

correspondait à une diminution absolue de 3,3 % et à un NNT de 30 sur 5,4 années. Dans une analyse *post-hoc*, on observait, entre autres, une diminution statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, des interventions coronariennes et des événements vasculaires cérébraux ¹³. L'étude 4S, publiée en 1994, est considérée comme la première à soutenir l'hypothèse du bénéfice des statines en maladie coronarienne. Toutefois, il importe de mettre un bémol sur l'ampleur des bénéfices observés dans cette étude lorsqu'on s'attarde aux traitements concomitants. En effet, le taux d'utilisation d'acide acétylsalicylique était très faible (37 %), celui des bêta-bloquants, moyen (57 %), et celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'était pas rapporté. Il n'est pas surprenant de constater que les bénéfices de l'icosapent éthyle observés dans REDUCE-IT ne sont pas aussi importants que ceux obtenus dans l'essai 4S, mais compte tenu de l'amélioration globale des traitements depuis les années 90, l'ampleur de l'effet de l'icosapent éthyle est considérable.

Contrairement aux études évaluant d'autres agents qui réduisent les niveaux de triglycérides, dont la niacine et le fénofibrate, l'étude REDUCE-IT a pu démontrer une diminution statistiquement significative des événements cardiovasculaires ⁵⁻⁷. Une des différences dans le protocole de recherche de l'étude REDUCE-IT par rapport à ces autres études est qu'elle a ciblé des patients souffrant d'hypertriglycéridémie, pas seulement d'hypercholestérolémie. En effet, la triglycéridémie médiane des patients au moment de la répartition aléatoire de l'étude REDUCE-IT était de 2,44 mmol/L, tandis qu'aucune étude évaluant la niacine et le fénofibrate ne comportait des patients avec une triglycéridémie médiane dépassant 1,9 mmol/L au départ de l'étude. Une portion de la réduction du risque cardiovasculaire de l'icosapent éthyle est peut-être donc reliée à la diminution des triglycérides chez une population souffrant d'hypertriglycéridémie malgré la prise de statines.

Cependant, la réduction significative des événements cardiovasculaires avec l'icosapent éthyle semblait indépendante du niveau de triglycéridémie obtenu à un an (inférieur ou supérieur à 1,7 mmol/L), ce qui laisse entendre que la réduction du risque cardiovasculaire ne s'explique pas entièrement par la diminution des triglycérides. Durant l'étude REDUCE-IT, des échantillons sanguins ont été prélevés et conservés dans le but de faire des analyses de biomarqueurs et des analyses génétiques qui pourraient apporter plus d'informations sur les mécanismes d'action de l'icosapent éthyle. Tout récemment, l'étude STRENGTH a évalué l'effet d'une dose de 4 g d'une formulation d'oméga-3 contenant à la fois des EPA et des DHA sur le même paramètre d'évaluation primaire que dans REDUCE-IT, chez une population similaire. À noter que le placebo était constitué d'huile de maïs et non d'huile minérale dans cette étude. Les patients inclus avaient un risque cardiovasculaire élevé (prévention primaire ou secondaire) et devaient avoir des c-LDL inférieurs à 2,6 mmol/L et des triglycérides entre 2,03 et 5,65 mmol/L malgré un traitement à base de statines. L'essai a été cessé prématurément pour futilité ¹⁴. Les données préalables obtenues avec cette formulation d'oméga-3 indiquaient un effet dose-dépendant sur la baisse du niveau de triglycérides pouvant aller jusqu'à 31 %. Or, dans REDUCE-IT, la diminution médiane des triglycérides avec l'icosapent éthyle était plutôt de l'ordre de 20 %. Ces nouvelles données semblent donc

confirmer l'importance d'une haute dose d'EPA pour obtenir des bénéfices cardiovasculaires, également que ces bénéfices ne sont pas uniquement tributaires d'une diminution du niveau des triglycérides. À ce titre, il sera intéressant de surveiller les résultats de l'étude PROMINENT qui évalue l'effet du pémafibrate comparativement au placebo en prévention primaire et secondaire, en ajout à un traitement par statines chez des patients diabétiques de type 2 avec des niveaux de triglycérides variant entre 2,26 et 5,64 mmol/L et de c-HDL inférieurs à 1,03 mmol/L¹⁵. Le paramètre d'évaluation primaire de cette étude est d'ailleurs identique à celui de REDUCE-IT. Pour le moment, les mécanismes d'action exacts expliquant les bénéfices de l'icosapent éthyle demeurent donc mal définis.

L'augmentation du taux de FA dans le groupe ayant reçu l'icosapent éthyle est comparable à celle observée dans d'autres études évaluant l'effet cardiovasculaire des oméga-3 chez des populations similaires à celle de l'étude REDUCE-IT¹⁶. Étant donné les risques d'événements cardiovasculaires associés à la FA, cet effet secondaire possible n'est pas négligeable et pourrait expliquer en partie l'absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité de toutes causes. Rappelons toutefois que, malgré cette augmentation du taux de FA dans le groupe icosapent éthyle, cette formulation d'oméga-3 a tout de même démontré une diminution de chacun des objectifs individuels du paramètre d'efficacité primaire. Les taux d'effets indésirables graves survenus après le début de l'étude sont similaires dans les deux groupes à 31 % et les abandons liés aux effets indésirables se chiffrent à 7,9 % avec l'icosapent éthyle et à 8,2 % avec le placebo. Bien que les taux d'effets indésirables graves puissent paraître élevés, il importe de noter que ceux-ci n'étaient pas nécessairement liés aux médicaments de recherche. À la lumière des résultats obtenus, l'innocuité de l'icosapent éthyle semble acceptable.

Une importante critique de l'étude REDUCE-IT est l'utilisation de l'huile minérale dans le groupe comparateur. Pour garder un aspect visuel similaire à celui de l'icosapent éthyle, on a injecté de l'huile minérale dans les gélules du groupe placebo, ce qui permettait d'étudier l'effet du médicament en double aveugle. Cependant, l'huile minérale n'était peut-être pas aussi inerte qu'on le pensait et pouvait peut-être diminuer l'absorption des autres médicaments, dont les statines, ce qui a pu augmenter le risque cardiovasculaire du groupe placebo. En effet, les patients recevant le placebo contenant l'huile minérale ont vu leur taux sanguin de c-LDL augmenter de 10 % entre la visite de départ et la dernière visite de suivi, tandis que l'augmentation était de 3 % dans le groupe recevant l'icosapent éthyle. De plus, la protéine C-réactive, un marqueur d'inflammation, était augmentée de 29,9 % dans le groupe placebo, comparativement à une diminution de 12,6 % dans le groupe icosapent éthyle. À la suite de ces résultats, la Food and Drug Administration a demandé aux investigateurs de l'étude REDUCE-IT de réaliser des analyses exploratoires sur l'impact de la variation des c-LDL et de la protéine C-réactive sur les événements cardiovasculaires du groupe placebo¹⁷. Elle a conclu que ces variations étaient peu susceptibles de changer le résultat global montrant les bénéfices de l'icosapent éthyle¹⁸. Une incertitude demeure tout de même sur l'ampleur réelle de l'effet de l'icosapent éthyle.

En France, des chercheurs ont tenté d'estimer quelle proportion de la population pouvait bénéficier de l'icosapent éthyle, tel qu'étudié dans REDUCE-IT. Ils ont conclu, à partir de la base de données internationale CLARIFY regroupant 32 703 patients souffrant d'angine stable, qu'environ 15 % d'entre eux souffraient d'hypertriglycéridémie malgré la prise de statines et étaient admissibles à recevoir l'icosapent éthyle pour diminuer leur risque cardiovasculaire¹⁹. Autrement dit, un patient sur huit demeure avec un risque cardiovasculaire résiduel accru en raison d'une hypertriglycéridémie malgré la prise de statines.

Enfin, la Société canadienne de cardiologie suggère maintenant, dans sa mise à jour des lignes directrices de dyslipidémie de 2021, la prise de l'icosapent éthyle en prévention secondaire chez les patients ayant une triglycéridémie entre 1,5 et 5,6 mmol/L malgré une dose optimisée de statines²⁰. Il est mentionné qu'on peut aussi envisager d'utiliser l'icosapent éthyle en prévention primaire chez les patients qui remplissent les critères d'inclusion utilisés dans l'étude REDUCE-IT et ayant une triglycéridémie entre 1,5 et 5,6 mmol/L malgré une dose optimisée de statines. Pour ce qui est de l'accessibilité du médicament au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a évalué l'icosapent éthyle en février 2020²¹. Bien qu'il reconnaisse la valeur thérapeutique du médicament en prévention secondaire, le comité scientifique n'a pas recommandé son ajout aux listes de médicaments en raison de son coût élevé. Un ajustement du prix ou l'arrivée d'un générique pourrait changer son statut de remboursement par les assurances publiques.

Conclusion

Les résultats de l'étude REDUCE-IT montrent que l'icosapent éthyle est efficace principalement en prévention secondaire pour diminuer le risque cardiovasculaire des patients déjà sous traitement à base de statines, quoique les mécanismes exacts qui sous-tendent ces bénéfices ne soient pas encore clairement établis. Ces bénéfices se comparent avantageusement à ceux observés avec les iPCSK9 et se rapprochent même de ceux observés avec les statines dans certaines études phares des années 1990. En prévention primaire, la différence entre l'icosapent éthyle et le placebo n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. En effet, il semble y avoir une hétérogénéité des résultats entre les groupes de prévention primaire et de prévention secondaire. Le profil d'innocuité de l'icosapent éthyle semble acceptable et ne vient pas réduire l'ampleur des résultats observés. Toutefois, l'augmentation statistiquement significative du taux de FA observé dans le groupe icosapent éthyle devrait être prise en compte avant que des patients à haut risque cardiovasculaire ne commencent à prendre ce médicament.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et coll. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
3. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3019-27.
4. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:330-43.
5. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
6. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
7. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
8. Preston Mason R. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:2.
9. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et coll. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: a meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225-34.
10. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et coll. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et coll. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et coll. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
13. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
14. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Balantyne CM, Barter PJ et coll. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-80.
15. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencu P, Elam M et coll. Rationale and design of the pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:80-93.
16. Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chia-brando JG, Vescovo GM, Camilli M et coll. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:e69-70.
17. Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Icosapent ethyl - presentation to the endocrinologic and metabolic drugs advisory committee. [en ligne] <https://www.fda.gov/media/132768/download> (site visité le 31 janvier 2021).
18. Food and Drug Administration. Briefing document for endocrinologic and metabolic drugs advisory committee meeting. [en ligne] <https://www.fda.gov/media/132477/download> (site visité le 31 janvier 2021).
19. Picard F, Bhatt DL, Ducrocq G, Elbez Y, Ferrari R, Ford I et coll. Generalizability of the REDUCE-IT trial in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1362-4.
20. 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 the adult. *Can J Cardiol* 2021;37:1129-50.
21. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Vascepa - Avis transmis à la ministre en janvier 2020. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2020/Vascepa_2020_01.pdf (site visité le 27 mai 2021).