

REDUCE IT

(Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention trial)

Bhatt DL et al. *N Engl J Med* 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

II Contexte et hypothèse

Le risque cardio-vasculaire résiduel reste élevé chez les patients recevant un traitement optimal en prévention primaire ou secondaire. Chez ces patients, l'hypertriglycéridémie demeure un marqueur de risque authentique, dont le traitement par des médicaments spécifiques tels que les fibrates ou la niacine n'a pas apporté les résultats escomptés. Les méta-analyses récentes avec les oméga-3 chez des patients traités par statines n'ont pas montré de bénéfice.

Dans l'essai japonais **JELIS**, mené il y a 15 ans, un traitement par 1,8 g d'acide eicosapentaénoïque (EPA) avait amené une réduction de 18 % des événements cardiovasculaires, tant en prévention primaire que secondaire chez des patients recevant de petites doses de statines. **L'icosapent éthyle** est une forme d'EPA hautement purifiée et stable jusqu'ici utilisée chez les patients ayant une hypertriglycéridémie à plus de 5 g/L.

L'essai REDUCE-IT repose sur l'hypothèse que l'icosapent éthyle permettra de réduire les événements cardiovasculaires chez des patients à risque conservant une hypertriglycéridémie malgré un traitement par statines bien conduit.

II Critères d'inclusion

Hommes et femmes ≥ 45 ans avec maladie cardio-vasculaire déclarée, ou ≥ 50 ans avec un diabète et au moins un facteur de risque supplémentaire.

Les patients devaient avoir une statine (à une dose stable sur les 4 semaines précédant la randomisation) et un taux de triglycérides compris entre 1,5 et 4,99 g/L, avec une tolérance de 10 % permettant d'inclure les patients à partir d'un niveau de 1,35 g/L ; en 2013, un amendement a porté la limite inférieure d'inclusion à 2,0 g/L.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : insuffisance cardiaque sévère, HbA1c > 10 %, atteinte hépatique sévère, revascularisation myocardique planifiée, antécédents de pancréatite, hypersensibilité au poisson, crustacés ou icosapent éthyle ou aux composants du placebo.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude en double aveugle, randomisée icosapent éthyle 2 mg deux fois par jour versus placebo. La randomisation a été stratifiée sur le type de prévention (primaire ou secondaire), avec un maximum de 30 % des sujets en prévention primaire, sur le co-traitement par ezetimibe, et sur la région géographique.

II Critères de jugement

- **critère principal d'efficacité** : mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire, ou angor instable
- **critère secondaire clé** : mortalité cardio-vasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal
- **autres critères secondaires (ordre hiérarchique)** :
 - décès cardio-vasculaire ou infarctus non fatal
 - infarctus du myocarde fatal ou non
 - revascularisation myocardique urgente
 - mortalité cardio-vasculaire
 - hospitalisation pour angor instable
 - AVC fatal ou non
 - décès toutes causes, infarctus non fatal ou AVC non fatal
 - mortalité toute cause

II Plan d'analyse et taille de la population

Pour obtenir une réduction de 15 % du critère principal, avec une puissance de 90 %, 1612 événements adjudiqués étaient nécessaires, avec une population estimée à 7990 patients. Pour tenir compte des analyses intermédiaires, le niveau de significativité statistique devait être $< 0,0437$, tant pour le critère principal que pour les analyses hiérarchiques ultérieures.

II Résultats

Population

Recrutement de 8179 patients dans 473 centres et 11 pays, entre novembre 2011 et août 2016.

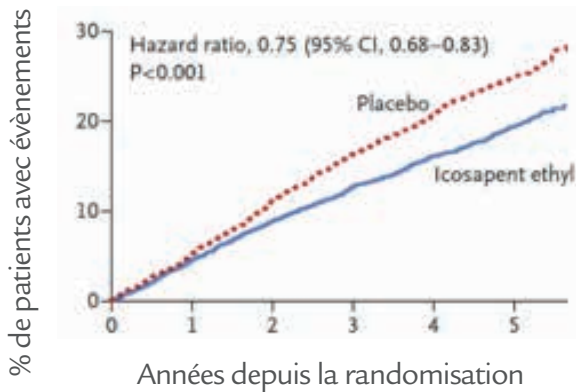
Suivi médian de 4,9 ans.

	Icosapentéthyle (n=4089)	Placebo (n=4090)
Caractéristiques		
Age médian (années)	64.0 [57.0; 69.0]	64.0 [57.0; 69.0]
Femmes (%)	28 %	29 %
BMI médian (Kg/m ²)	30.8 [27.8; 34.5]	30.8 [27.9; 34.7]
Prévention secondaire	70.7 %	70.7 %
Ezetimibe	6.4 %	6.4 %
USA, Canada, Pays Bas, Australie, Nouvelle Zélande, Afrique du Sud	71,1 %	71,0 %
Diabète de type 2	57,9 %	57,8 %
Dose de statines		
- faible	6,2%	6,5%
- intermédiaire	61,9%	63,0%
- haute	31,5%	30,0%
Biologie		
CRP (médiane) mg/l	2,2[1,1;4,5]	2,1[1,1;4,5]
Triglycerides (mg/dl)	216[176;272]	216[175;274]
HDL (mg/dl)	40[34;46]	40[35;46]
LDL (mg/dl)	74[61;88]	76[63;89]
Triglycérides ≥ 200 et HDL ≤ 35 mg/dl	20,1%	19,4%

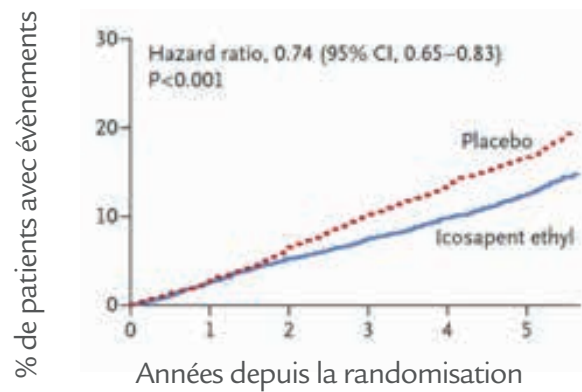
Effacité: réduction significative des événements cardio-vasculaires

Evénements	Icosapent éthyle % événements	Placebo % événements	HR (IC 95 %)	P
Décès CV, infarctus, AVC, revascularisation coronaire ou angor instable	17,2 %	22,0 %	0.75 (0.68-0.83)	<0,001
Décès CV, infarctus, AVC	11,2 %	14,8 %	0.74 (0.65-0.83)	<0,001
Infarctus fatal ou non	6,1 %	8,7 %	0,69 (0,58-0,81)	<0,001
Décès cardio-vasculaire	4,3 %	5,2 %	0,80 (0,66-0,98)	0,03
AVC fatal ou non	2,4 %	3,3 %	0,72 (0,55-0,93)	0,01
Décès toutes causes	6,7 %	7,6 %	0,87 (0,74-1,02)	--
Mort subite cardiaque	1,5 %	2,1 %	0.69 (0,50-0,96)	--
Arythmies nécessitant une hospitalisation	4,6 %	3,8 %	1,21 (0,97-1,49)	--
Apparition d'un diabète	3,8 %	3,7 %	1,04 (0,73-1,47)	--

Critère principal



Evénements cardiaques majeurs



Analyses de sous-groupes

Dans l'ensemble, les résultats sont homogènes. Pour ce qui est du critère combiné décès cardio-vasculaire, infarctus ou AVC, la réduction est un peu plus marquée en prévention secondaire (HR 0,72 ; IC 95 % 0,63-0,82) qu'en prévention primaire (HR 0,81, IC 95 % 0,62-1,06), mais l'interaction n'est pas significative ($P = 0,54$). Il en va de même chez les patients diabétiques (HR 0,70, IC 95 % 0,60-0,81) par rapport aux non-diabétiques (HR 0,80 ; IC 95 % 0,65-0,98) (P d'interaction 0,29). L'effet est comparable que le niveau de triglycérides soit supérieur ou inférieur à 2,00 g/l (HR 0,75 et 0,71, respectivement) ; l'effet chez les 841 patients ayant des triglycérides < 1,50 g/L n'est pas moindre (HR 0,66). L'efficacité est également semblable quel que soit le niveau de LDL-cholestérol et que la CRP soit supérieure ou non à 2 mg/l (HR 0,73 dans les deux cas). Seule l'analyse de sous-groupe en fonction de l'âge approche la significativité statistique ($P=0,06$) : l'effet est plus marqué chez les patients de moins de 65 ans (HR 0,65, IC 95 % 0,54-0,78), que chez ceux de 65 ans et plus (HR 0,82, IC 95 % 0,70-0,97).

Pour ce qui est du critère principal, l'interaction est statistiquement significative pour l'âge, et pour le niveau

Effets indésirables

Effets indésirables	Icosapent éthyle (n=4089)	Placebo (n=4090)	P
Tout effet indésirable grave	81,8 %	81,3 %	0,63
Effet indésirable entraînant l'arrêt du traitement	7,9 %	8,2 %	0,60
Diarrhée	9,0 %	11,1 %	0,002
Constipation	5,4 %	3,6 %	<0,001
Hémorragies	2,7 %	2,1 %	0,06
Hémorragies intracérébrale	0,3 %	0,2 %	0,42
Hémorragie gastro-intestinale	0,6 %	0,5 %	0,38
Hémorragie fatale	0	0	--

des triglycérides, avec une meilleure efficacité chez les patients de moins de 65 ans et chez ceux ayant un niveau de triglycérides inférieur à 2,00 g/L.

Effets biologiques

A un an, les triglycérides diminuent de 18 % sous traitement actif (- 0,39 g/l) et augmentent de 2,2 % dans le groupe placebo (+ 0,045 g/l).

Le LDL-cholestérol augmente de 3,1 % (+ 0,02 g/l) sous traitement actif et de 10,2 % (+ 0,07 g/l) sous placebo.

Le HDL-cholestérol diminue de 2,6 % sous traitement actif et augmente de 3,8 % sous placebo.

Enfin à 2 ans, la CRP diminue de 13,9 % sous traitement actif et augmente de 32,3 % sous placebo.

II Conclusion

Chez des patients en prévention secondaire ou à risque cardiovasculaire élevé, ayant une hypertriglycéridémie modérée, un traitement par 4 g par jour d'oméga-3 (icosapent éthyle) réduit de façon significative la survenue d'événements cardio-vasculaires, y compris la mortalité cardio-vasculaire. La tolérance du traitement a été bonne.

Nicolas Danchin