FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2026

Lu pour vous

L'ajout d'évolocumab à une statine réduit-il le risque de premier infarctus ou AVC ?

Fin 2025, un essai clinique randomisé (VESALIUS-CV) publié dans le *New England Journal of Medicine* s'est intéressé aux bénéfices cardiovasculaires de l'évolocumab (inhibiteur de la PCSK9) versus placebo chez des patients à (très) haut risque cardiovasculaire. Les participants étaient déjà sous traitement hypolipidémiant mais n'avaient pas d'antécédent d'infarctus du myocarde ni d'AVC. Cet article Folia discute des résultats de cette étude.

Messages clés

- VESALIUS-CV est le **premier** essai clinique randomisé à montrer des bénéfices cardiovasculaires lors de l'ajout d'évolocumab à un traitement hypolipidémiant (principalement des statines) chez des patients **sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'AVC.**
- Les participants de l'étude étaient cependant à (très) haut risque cardiovasculaire : la plupart d'entre eux présentaient un diabète à haut risque ou une maladie athéroscléreuse (coronaire, cérébrovasculaire ou périphérique). **Il ne s'agissait donc pas d'une « prévention cardiovasculaire primaire » classique.**
- L'évaluation portait majoritairement sur des critères composites. Les résultats semblaient surtout influencés par les composantes « **infarctus du myocarde** » et « **revascularisation artérielle pour cause ischémique** ». Un bénéfice net en termes de mortalité n'a pas été prouvé.
- **Commentaires du CBIP :**
  - En prévention cardiovasculaire, la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie ne devrait pas éclipser l'importance des **mesures hygiéno-diététiques,** bien moins coûteuses et également associées à des bénéfices cardiovasculaires.
  - L'évolocumab n'est pas destiné aux patients tout-venants mais à ceux dont le**risque cardiovasculaire** est **fortement accru.**

Quelques rappels

L'**évolocumab** est un anticorps monoclonal s'administrant par voie sous-cutanée. Il cible la protéine PCSK9 qui intervient dans le catabolisme des récepteurs du LDL-cholestérol. En **bloquant l'activité de la PCSK9**, l'évolocumab augmente le nombre de récepteurs LDL-cholestérol en surface des hépatocytes, ce qui permet de capter davantage de LDL-cholestérol circulant (**effet hypocholestérolémiant**).

La **prévention cardiovasculaire primaire** a pour but d'empêcher la survenue d'un premier évènement cardiovasculaire chez des patients sans maladie cardiovasculaire connue. Alors que la **prévention cardiovasculaire secondaire** vise à prévenir la récidive d'un nouvel évènement chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire.

En quoi cette étude est-elle importante ?

VESALIUS-CV est le **premier essai clinique randomisé** (RCT) à s'intéresser aux bénéfices cardiovasculaires de l'évolocumab dans une population exclusivement composée de patients **sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC.** Jusqu'ici, les données concernant l'évolocumab étaient majoritairement issues d'études où les participants avaient un antécédent d'évènement cardiovasculaire majeur, comme un infarctus du myocarde ou un AVC.
Comme exposé dans l'analyse ci-après, la population étudiée ne correspondait cependant pas à celle d'une prévention primaire « pure » ; une athérosclérose étant retrouvée chez la majorité des participants.

Protocole de l'étude

- **Design :** RCT multicentrique (774 centres dans 33 pays), menée en double aveugle et analysée en intention de traiter
- **Critères d'inclusion**
  - Être un homme de 50-79 ans ou une femme de 55-79 ans
  - Présenter un taux de LDLc ≥ 90 mg/dL, de non-HDL ≥ 120 mg/dL ou d'apolipoprotéine B ≥ 80 mg/dL
  - Ne **pas** avoir d'antécédent d'**infarctus** du myocarde ou d'**AVC**
  - Avoir un **diabète à haut risque** (c'est-à-dire un diabète depuis ≥ 10 ans ou sous insulinothérapie ou avec des complications microvasculaires) ou une **athérosclérose documentée** (coronaire, cérébrovasculaire ou périphérique)
  - Présenter un **facteur de risque cardiovasculaire** supplémentaire, comme un âge de ≥ 65 ans, un tabagisme actif, des lipides sanguins très élevés ou une athérosclérose concomitante à un diabète
  - Être **sous traitement hypolipidémiant** optimisé et stable depuis ≥ 2 semaines
- **Randomisation en 2 groupes :** Evolocumab 140 mg, 1 injection s.c./2 semaines vs placebo
- **Critères d'évaluation :**

Critères d'évaluation primaires (composites)

- « **3 point-MACE** »: mort d'origine coronaire, IDM ou AVC ischémique
- « **4 point-MACE** » = « 3 point-MACE » + toute revascularisation artérielle pour cause ischémique

Critères d'évaluation secondaires préspécifiés*

Critères composites

- IDM, AVC ischémique ou revascularisation artérielle pour cause d'ischémie
- mort d'origine coronaire, IDM ou revascularisation artérielle pour cause ischémique
- mort CV, IDM ou AVC ischémique
- mort d'origine coronaire ou IDM

Critères individuels

- IDM
- revascularisation artérielle pour cause ischémique
- mort d'origine coronaire
- mort CV
- mort de toute cause
- AVC ischémique

AVC : accident vasculaire cérébral – CV : cardiovasculaire – IDM : infarctus du myocarde – MACE : major adverse cardiovascular events (évènements cardiovasculaires majeurs)

* voir + plus d'infos

Les **critères de jugement secondaires** dits « **confirmatoires** » sont évalués selon un **ordre hiérarchique** prédéfini, généralement après démonstration de la significativité statistique du critère principal. Cette approche permet de tester plusieurs hypothèses tout en contrôlant le risque global de faux positifs (erreur de type I). Concrètement, les critères sont analysés dans un ordre fixé à l'avance: tant qu'un critère atteint la significativité statistique, le test du critère suivant peut être interprété de manière confirmatoire. En revanche, si un critère n'est pas significatif, l'analyse hiérarchique s'arrête: les critères suivants peuvent encore être analysés, mais leurs résultats doivent être considérés comme exploratoires et n'ont aucune valeur probante.

Résultats en bref

- Caractéristiques des participants
  - **12.257 patients randomisés :** 6.129 dans le groupe « évolocumab » vs 6.128 dans le groupe « placebo » ; les 2 groupes présentaient des caractéristiques similaires
  - 57% d'hommes, caucasiens dans 93% cas et avec un âge médian de 66 ans
  - **Risque cardiovasculaire :**
    - 67% de patients avec une **athérosclérose avérée,** majoritairement coronaire. Un tiers des patients avaient même bénéficié d'une **revascularisation coronaire multitronculaire** avant leur inclusion dans l'étude.
    - 58% de **diabète** ; près d'un participant sur deux était diabétique à haut risque
      NB : pour un tiers des participants, le diabète était à haut risque et sans athérosclérose associée
    - 87% des patients présentaient une **hypertension artérielle**
    - 28% de tabagisme actif
    - **BMI médian** de 30 kg/m^2
  - **DFG médian** de 78-79 mL/min/1,73m^2

  - **LDLc initial médian** de 122 mg/dL
  - **Traitement hypolipidémiant :**
    - 87% des patients étaient traités par une statine seule (68% de statine à haute intensité, 19% de statine d'intensité légère/modérée)
    - 72% des patients étaient sous traitement hypolipidémiant intensif (statine de haute intensité ou combinaison statine/ézétimibe)
    - 8% des patients ne prenaient aucun traitement hypocholestérolémiant
- La durée médiane de **suivi** était de 4,6 ans (IQR de 4,0 à 5,2).
- **Critères d'évaluation primaires** (évolocumab vs placebo)
  - « **3 point-MACE** » : incidence cumulée de 6,2% vs 8%, HR 0,75 (IC95% de 0,65 à 0,86), réduction absolue du risque de 1,8% (ndlr : soit un NNT de 56 sur une durée de 4,6 ans)
  - « **4 point-MACE** » : incidence cumulée de 13,4% vs 16,2%, HR 0,81 (IC95% de 0,73 à 0,89), réduction absolue du risque de 2,8% (ndlr : soit un NNT de 36 sur une durée de 4,6 ans)
- **Critères d'évaluation secondaires, par ordre hiérarchique** (évolocumab vs placebo) : pour les résultats relatifs aux critères d'évaluation secondaires, voir + plus d'infos.

+ plus d'infos

- IDM, AVC ischémique ou revascularisation artérielle pour cause d'ischémie : HR 0,79 (IC 95% de 0,72 à 0,88)
- Mort d'origine coronaire, IDM ou revascularisation artérielle pour cause ischémique : HR 0,79 (IC 95% de 0,72 à 0,88)
- Mort CV, IDM ou AVC ischémique : HR 0,73 (IC 95% de 0,64 à 0,84)
- Mort d'origine coronaire ou IDM : HR 0,73 (IC 95% de 0,62 à 0,87)
- IDM : HR 0,64 (IC 95% de 0,52 à 0,79)
- Revascularisation artérielle pour cause ischémique : HR 0,79 (IC 95% de 0,70 à 0,88)
- Mort d'origine coronaire : HR 0,89 (IC 95% de 0,68 à 1,16)
- Les 3 derniers critères d'évaluation ne peuvent être considérés que comme exploratoires ; le critère « mort d'origine coronaire » n'ayant pas atteint la significativité statistique :
  - Mort CV : HR 0,79 (IC95% de 0,64 à 0,98)
  - Mort de toute cause : HR 0,80 (IC95% de 0,70 à 0,91)
  - AVC ischémique : HR 0,79 (IC95% de 0,62 à 1,01)

- A 48 semaines de suivi, le **LDL-cholestérol** médian était de 45 mg/dL dans le groupe évolocumab et 109 mg/dL dans le groupe placebo.
- Le nombre d'**effets indésirables** graves ou ayant entraîné un arrêt du traitement était similaire entre les deux groupes de l'étude (absence de différence statistiquement significative).

  NB : Le détail de ces effets indésirables n'est toutefois pas repris dans les résultats ni dans l'appendice de l'étude.

Limites de l'étude

Les auteurs de l'étude rapportent deux limites :

- L'étude a inclus des participants avec un **traitement hypolipidémiant** de moindre intensité (près d'un patient sur quatre). Certains patients n'avaient même aucun traitement de fond hypolipidémiant (environ un patient sur dix).
- La majorité des participants étaient des caucasiens diabétiques à haut risque cardiovasculaire, ce qui limite l'**extrapolabilité** des résultats à d'autres populations.

Comme mentionné dans l'éditorial de l'étude, le **caractère sous-optimal du traitement de base,** notamment chez les patients diabétiques, pourrait influencer les résultats de cet essai clinique (voir ci-dessous : « Commentaire du CBIP »).

Commentaire du CBIP

VESALIUS-CV a le mérite d'être la **première étude,** avec une durée de suivi significative, à avoir évalué les bénéfices d'un inhibiteur de la PCSK9 en tant que traitement hypolipidémiant **adjuvant** sur des **critères cardiovasculaires forts** et chez des patients **sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC.**

Les participants inclus dans l'étude présentaient néanmoins un **risque cardiovasculaire (très) élevé.** Il serait **incorrect de**

considérer cette population comme celle d'une prévention cardiovasculaire primaire « pure », étant donné qu'une maladie athéroscléreuse était déjà bien établie chez la plupart des participants. **L'évolocumab n'est donc pas un médicament destiné au patient tout-venant.**

Rappelons également que l'hypercholestérolémie est un facteur de risque cardiovasculaire parmi d'autres : les résultats de cette étude ne doivent certainement pas éclipser l'importance des **mesures hygiéno-diététiques** dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Dans cette étude, plus d'un quart des participants étaient fumeurs et le BMI médian était de 30 kg/m^2. Un sevrage tabagique, une alimentation saine, un exercice physique régulier et une perte de poids sont des interventions à bien moindre coût pour lesquelles des bénéfices cardiovasculaires sont également décrits.

De plus, le traitement hypolipidémiant de base des participants semblait sous-optimal : près de 10% des participants ne prenaient aucun traitement hypolipidémiant et plus d'un quart des patients étaient sous traitement hypolipidémiant de faible intensité malgré un risque cardiovasculaire (fortement) accru.
De même, bien que près de la moitié des participants présentaient un diabète à haut risque, seuls 10% des patients étaient sous gliflozine (inhibiteur du SGLT-2) et 5% sous analogue du GLP1, ce qui paraît peu au vu des bénéfices cardiovasculaires pourtant démontrés dans le diabète avec ces molécules.
En raison du **traitement de fond insuffisamment optimisé** des participants, les résultats de cette étude pourraient surestimer l'effet de l'intervention étudiée.

En outre, les résultats de l'étude semblent surtout avoir été influencés par les composantes « **infarctus du myocarde** » et « **revascularisation artérielle pour cause ischémique** ».
Les critères d'évaluation principaux, tout comme les premiers critères secondaires soumis au test hiérarchique, consistaient en des critères composites reprenant à chaque fois l'une ou l'autre de ces composantes. Et dans les analyses secondaires, les seuls critères individuels « confirmatoires » statistiquement significatifs étaient les « infarctus du myocarde » et les « revascularisations artérielles pour cause ischémique ».
Concernant la mortalité, le seul critère individuel encore confirmatoire était « mort d'origine coronaire » mais celui-ci n'était pas statistiquement significatif. Ceci pourrait être expliqué par un manque de puissance statistique, la taille de l'échantillon étudié ayant été calculée pour le critère d'évaluation principal à 3 composantes (« 3 point-MACE »). **Un bénéfice net en termes de mortalité reste donc à prouver.**

L'étude VESALIUS-CV rapporte très peu d'informations sur les effets indésirables de l'évolocumab. Même si l'incidence d'effets indésirables graves semblait similaire entre les deux groupes étudiés, davantage de données sont nécessaires pour évaluer la **sécurité d'emploi** du médicament sur le long terme.

Enfin, on regrettera que seuls deux des 23 auteurs aient déclaré une absence de**lien financier avec la firme** pharmaceutique Amgen®, firme commercialisant l'évolocumab et ayant financé l'étude.

Noms des spécialités concernées :

Evolocumab: Repatha® (voir Répertoire)

Sources

- Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med. 2026;394(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2514428
- Editorial: Ndumele CE, Blumenthal RS. VESALIUS and the Anatomy of High-Risk Prevention. N Engl J Med. 2026;394(2):191-193. doi:10.1056/NEJMe2515447

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.