

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

ASTEROID : régression de l'athérosclérose coronaire avec la rosuvastatine à une dose maximale de 40 mg par jour

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude ASTEROID est un essai clinique prospectif ouvert étudiant les effets de la rosuvastatine, à la dose maximale de 40 mg/jour, chez des sujets présentant une athérosclérose coronaire évaluée par ultrasonographie intra-coronaire. Cette étude mondiale a inclus 507 patients dont 349 ont eu un IVUS évaluable après 24 mois de traitement. Les images IVUS ont été interprétées en aveugle. La rosuvastatine diminue le taux de cholestérol LDL de 130 mg/dl à 61 mg/dl (- 53,2 %) et accroît le taux de cholestérol HDL de 43 à 49 mg/dl (+ 14,7 %). Les trois critères d'évaluation ultrasonographique préspecifiés sont favorablement influencés par la rosuvastatine et mettent en évidence une régression de l'athérosclérose : le volume de l'athérome pour le vaisseau entier (- 0,98 %), le volume de l'athérome dans le sous-segment de 10 mm le plus atteint (- 6,1 mm³) et le volume total de l'athérome (- 6,8 %) diminuent significativement ($p < 0,001$). Les manifestations indésirables ont été peu fréquentes et comparables à celles rapportées dans les autres grands essais avec les statines. Cette étude démontre qu'un traitement de deux années par la rosuvastatine à la dose de 40 mg par jour est capable de faire régresser l'athérosclérose coronaire quantifiée par la méthode IVUS, pris comme critère d'efficacité cardio-vasculaire intermédiaire. Le programme d'investigation en cours avec la rosuvastatine (GALAXY) vise à démontrer que cette statine, la plus puissante pour réduire la concentration de cholestérol LDL et augmenter celle de cholestérol HDL, est capable de réduire les événements cliniques chez les sujets à risque cardio-vasculaire, en général, et coronarien, en particulier.

MOTS-CLÉS : Rosuvastatine – Maladie coronarienne – Athérosclérose – Cholestérol – IVUS

ASTEROID : REGRESSION OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS WITH ROSUVASTATIN AT A MAXIMAL DAILY DOSE OF 40 MG

SUMMARY : ASTEROID is a prospective, open-label blinded end-points trial aiming to assess whether very intensive statin therapy with rosuvastatin 40 mg/day could regress coronary atherosclerosis as determined by intravascular ultrasound (IVUS). This multinational study included 507 patients, among whom 349 had evaluable serial IVUS examinations at 24 months. Rosuvastatin decreased LDL cholesterol level from 130 mg/dl to 61 mg/dl (- 53.2 %) and increased HDL cholesterol from 43 to 49 mg/dl (+ 14.7 %). The three prespecified IVUS efficacy parameters were positively altered by rosuvastatin, demonstrating regression of coronary atherosclerosis : the mean change in percent atheroma volume (- 0.98 %), the change in atheroma volume in the most diseased 10-mm sub-segment ($- 6.1 \text{ mm}^3$) and the change in total atheroma volume (- 6.8 %) were all significant ($p < 0,001$). Adverse events were infrequent and similar to other statin trials. The present study demonstrates that a 2-year treatment with a high dose of rosuvastatin 40 mg/day is able to induce significant regression of coronary atherosclerosis as determined by IVU imaging. Further ongoing studies in the GALAXY clinical investigation programme should now demonstrate that rosuvastatin, the most potent statin to reduce LDL and increase HDL cholesterol, is also able to diminish the incidence of clinical outcomes, cardiovascular events in general and major coronary events in particular.

KEYWORDS : Rosuvastatin – Coronary heart disease – Atherosclerosis – Cholesterol – IVUS

INTRODUCTION

L'athérosclérose est généralement considérée comme une maladie chronique progressive caractérisée par une accumulation continue d'une plaque athéromateuse à l'intérieur de la paroi artérielle (1). L'athérosclérose coronaire, même si sa prévalence semble être en diminution, grâce à une meilleure prise en charge de facteurs de risque, représente toujours la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque majeur pour la maladie coronarienne (2). Actuellement, les statines sont les médicaments les plus puissants pour diminuer la cholestérolémie et la classe de médicaments qui a le mieux montré son efficacité pour réduire les événements coronariens, fatals ou non (3). Des études comparatives

directes récentes ont démontré l'intérêt d'utiliser de fortes doses de statines pour abaisser le plus possible les concentrations de cholestérol total et LDL et diminuer ainsi davantage l'incidence des événements cardio-vasculaires et coronaires chez les patients à haut risque (4, 5).

La rosuvastatine (Crestor[®]) est la dernière statine commercialisée (6, 7). Diverses études comparatives ont montré qu'elle est la statine la plus puissante pour réduire le taux de cholestérol LDL et augmenter la concentration de cholestérol HDL (8, 9). Au vu de ce profil d'activité favorable, il est intéressant d'étudier comment cette statine est capable de réduire la progression de l'athérosclérose et l'incidence des complications associées. Cet objectif, important s'il en est, fait actuellement l'objet d'un vaste programme d'investigation clinique, le programme GALAXY (10).

Un critère d'efficacité intermédiaire, situé entre la simple diminution du facteur de risque (en l'occurrence, ici, la cholestérolémie) et la réduction des événements cliniques cardio-vas-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

culaires (notamment, les infarctus du myocarde) est de plus en plus utilisé grâce aux progrès récents considérables de l'imagerie médicale (11). Les études de régression de l'athérosclérose coronaire ont d'abord fait appel à la coronarographie quantitative avec des résultats, certes favorables, mais loin d'être spectaculaires (12). Des études plus récentes ont eu recours à l'ultrasonographie intracoronaire (IVUS), technique qui permet de visualiser non pas la lumière coronaire (comme la coronarographie), mais bien la paroi même de l'artère coronaire et donc la dimension et la structure de l'athérome lui-même (13).

Nous rapportons les résultats de l'étude ASTEROID publiée online le 13 mars dans le JAMA (14). Cet essai clinique évalue la possibilité d'obtenir, grâce à une dose maximale de rosuvastatine (40 mg/jour), une régression de l'athérosclérose coronaire, évaluée par méthode IVUS, et démontre que c'est le cas après un traitement de deux années.

ETUDE ASTEROID

L'étude ASTEROID est un essai clinique prospectif ouvert étudiant les effets de 40 mg de rosuvastatine chez des sujets présentant une athérosclérose évaluée par ultrasonographie intra-coronaire (14). Cette étude mondiale a inclus 507 patients dont 349 ont eu un IVUS évaluable après 24 mois de traitement. Les caractéristiques des 349 sujets qui ont été inclus dans l'analyse finale sont comparables à celles des 158 sujets qui n'ont pas terminé l'étude. L'âge moyen est de 58,5 années, l'échantillon comprend 70 % d'hommes et l'indice de masse corporelle moyen est de 28,4 kg/m². Dans ce groupe, 96 % des patients étaient hypertendus, 13 % étaient diabétiques, 17 % avaient une histoire de syndrome coronarien aigu et 25 % un

antécédent d'infarctus du myocarde. Les médicaments à visée coronarienne comportaient de l'aspirine (84 % des sujets), un inhibiteur du système rénine-angiotensine (72 %), un dérivé nitré (85 %) et un bêta-bloquant (84 %). Par contre, les patients ne recevaient pas de statine (traitement de moins de 3 mois au cours de la dernière année et sevrage éventuel durant les 4 dernières semaines).

Les patients recrutés devaient être candidats à une coronarographie pour une symptomatologie clinique d'appel, soit un angor, soit un trouble fonctionnel. L'inclusion ultérieure dans ASTEROID impliquait la démonstration d'une lésion sténosante réduisant la lumière d'au moins 20 % dans une artère coronaire. Le vaisseau choisi pour l'examen ultérieur par IVUS ne devait pas avoir subi d'angioplastie au préalable. Par contre, il devait avoir un rétrécissement intra-luminal sur une longueur d'au moins 40 mm sans toutefois excéder 50 %. Comme ASTEROID est une étude ouverte, il était crucial d'éviter les biais d'interprétation. Pour ce faire, les images IVUS ont été interprétées en aveugle grâce à une méthodologie très rigoureuse. Lors de la planification de l'étude, il a été décidé de prendre en considération trois critères d'évaluation ultrasonographique : le volume de l'athérome pour le vaisseau entier et le volume de l'athérome dans le sous-segment de 10 mm le plus atteint, pré-définis comme critères primaires, et le volume total de l'athérome, utilisé comme critère secondaire. Le but de l'étude est de s'intéresser prioritairement à la régression de l'athérome (Figure 1).

La rosuvastatine, à la dose de 40 mg, diminue le taux de cholestérol LDL de 53,2 % et accroît celui de cholestérol HDL de 14,7 % (Tableau I). Le rapport LDL/HDL est nettement réduit de 3,2 à 1,3 ($p < 0,001$). Les trois critères d'évaluation ultrasonographique présélectionnés sont significati-

TABLEAU I : PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE L'ÉTUDE ASTEROID.

Critères	A l'inclusion	Sous traitement	p
Profil lipidique (n = 346)			
Cholestérol total (mg/dl)	204 ± 41	139 ± 25	0,001
Cholestérol LDL (mg/dl)	130 ± 34	61 ± 20	0,001
Cholestérol HDL (mg/dl)	43 ± 11	49 ± 13	0,001
Triglycérides (mg/dl)	152 ± 82	121 ± 57	0,001
Paramètres IVUS (n = 349)			
Volume de l'athérome vaisseau entier%	39,6 ± 8,5	38,6 ± 8,5	0,001
Volume athérome segment ciblé (*) mm ³	65,1 ± 27,0	59,0 ± 24,5	0,001
Volume athérome total mm ³	212,2 ± 81,3	197,5 ± 79,1	0,001
(*) Segment d'une longueur de 10 mm le plus atteint			

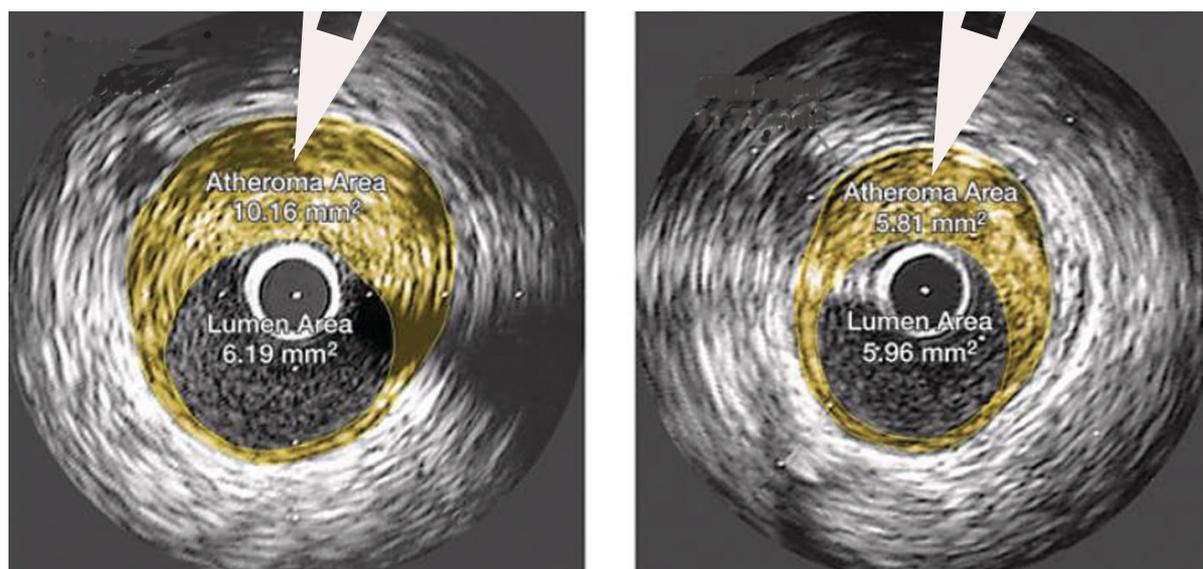


Figure 1 : Illustration de la régression d'une plaque athéromateuse (flèche) par la méthode d'ultrasonographie intra-coronaire (IVUS) chez un patient de l'étude ASTERIOD pris à titre exemplatif. La surface de l'athérome diminue de 10,16 mm² avant traitement (gauche) à 5,81 mm² après traitement par rosuvastatine 40 mg (droite) tandis que la surface de la lumière artérielle reste quasi inchangée. (adapté de la référence 14).

vement et favorablement influencés par la rosuvastatine (Tableau I). C'est le cas pour les deux critères primaires d'efficacité, à savoir le volume de l'athérome pour le vaisseau entier (- 0,98 %, $p < 0,001$) et le volume de l'athérome dans le sous-segment de 10 mm le plus atteint (- 6,1 mm³, $p < 0,001$), et pour le critère secondaire présélectionné, soit le volume total de l'athérome (- 6,8 %, $p < 0,001$).

Une sous-analyse de sous-groupes n'a pas permis de mettre en évidence une quelconque hétérogénéité dans la réponse au traitement par rosuvastatine pour ce qui concerne les deux critères primaires d'évaluation IVUS, que l'on considère l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le diabète sucré, la concentration de cholestérol LDL ou le taux de cholestérol HDL. Il faut noter que la régression de l'athérome a été comparable dans les sous-groupes avec des concentrations de cholestérol LDL ou HDL en dessous et au-dessus des valeurs médianes de la population étudiée. Enfin, une analyse de sensibilité réalisée *a posteriori* a permis de montrer que les régressions observées restaient hautement significatives ($p < 0,001$) même si l'on considère que les 158 sujets non évalués en fin d'étude n'ont présenté ni progression, ni régression de l'athérome ou encore si l'on décide que les 22 patients qui ont abandonné en raison d'un accident ischémique ont sans doute présenté une progression de l'athérome.

Les manifestations indésirables ont été peu fréquentes et globalement comparables à celles rapportées dans les autres grands essais avec les

statines à fortes doses. Ainsi, la prévalence d'une augmentation supérieure à 3 fois la limite normale supérieure des TGP a été de 1,8 % (mais tombe à 0,2 % pour les sujets où cette élévation a été confirmée à 2 visites successives). De même, une augmentation dépassant 5 fois la limite supérieure des CPK a été observée dans 1,2 % des cas (0,2 % avec confirmation). Aucune valeur supérieure à plus de 10 fois la limite normale n'a été observée pour le taux de CPK, ni aucun cas de rhabdomyolyse. Au total, 3,7 % des sujets ont fait part de plaintes musculo-squelettiques. Le nombre d'événements cliniques cardio-vasculaires durant les 24 mois de l'essai (22 événements) a été trop faible pour faire l'objet d'une analyse spécifique.

L'étude ASTERIOD démontre que la rosuvastatine, à la dose de 40 mg par jour, est capable de faire régresser l'athérosclérose coronarienne quantifiée par la méthode IVUS.

DISCUSSION

Plusieurs essais de régression, utilisant comme technique d'imagerie soit la coronarographie (15), soit l'ultrasonographie intra-coronaire (16), avaient déjà montré qu'un traitement par statine est capable de limiter la progression de la maladie athéroscléreuse. L'étude ASTERIOD a utilisé spécifiquement des critères d'évaluation très stricts visant à tester l'hypothèse d'une possible régression de l'athérome coronarienne (14). Les résultats montrent des évolutions positives, hautement significatives d'un point de vue statistique, pour les trois critères

d'analyse quantitative pré-spécifiés. On peut évidemment faire la critique de l'absence de groupe contrôle (17). Avec les connaissances actuelles, il est, éthiquement, difficilement défendable d'incorporer un groupe témoin qui ne recevrait pas de traitement par statine. Dans l'étude REVERSAL, une haute dose d'atorvastatine (80 mg par jour) avait été comparée à une dose standard de pravastatine (40 mg/jour); cette étude avait montré une moindre progression de l'athérome avec le traitement hypocholestérolémiant le plus efficace, plaidant pour une relation dose-effet (16, 18). Le concept «the lower, the better, a été confirmé dans diverses études récentes analysant l'impact d'un traitement par une forte dose de statine, par comparaison à une dose plus faible, sur les événements cliniques, que ce soit dans le décours d'un syndrome coronarien aigu (18) ou en présence d'une coronaropathie stable (4, 5). ASTEROID apporte un nouvel argument dans ce sens puisque la régression obtenue dans cette étude l'a été concomitamment avec la concentration de cholestérol LDL la plus basse jamais atteinte dans une étude d'intervention avec une statine, soit une moyenne de 61 mg/dl et une médiane de 58 mg/dl. Dans ce contexte, il sera intéressant de voir à l'avenir ce que pourra apporter comme protection cardio-vasculaire et coronarienne l'instauration d'un traitement combinant une dose de statine et d'ezetimibe, association également capable de fortement abaisser le taux de cholestérol LDL (16). Néanmoins, comme le soulignent les éditorialistes du JAMA (17), le fait que la régression ait été comparable dans ASTEROID chez les sujets avec des valeurs au dessus ou en dessous des valeurs médianes de cholestérol LDL laisse planer un doute quant à l'absolue nécessité d'atteindre des valeurs de cholestérol LDL aussi basses et, donc, d'utiliser une dose de statine aussi élevée, à tout le moins dans le type de population étudiée dans ASTEROID et en dehors d'un syndrome coronarien aigu.

Outre la réduction remarquable du taux de cholestérol LDL obtenu avec la forte dose de rosuvastatine, il est possible que l'augmentation du taux de HDL ait aussi contribué à obtenir une régression de l'athérome coronaire. En effet, l'élévation du cholestérol HDL dans ASTEROID est plus marquée (+ 15 %) que celle enregistrée dans REVERSAL avec l'atorvastatine 80 mg (+ 3 %) (16). Par ailleurs, il a été montré, en utilisant la même technique IVUS, que l'administration intraveineuse de l'ApoA-I Milano recombinante chez des patients avec un syndrome coronaire aigu permet de réduire, de

façon spectaculaire, le volume de l'athérome coronaire (19). Cette observation originale offre un argument en faveur du recours à des interventions combinant à la fois une baisse de la concentration de cholestérol LDL et une hausse du taux de cholestérol HDL.

Contrairement aux autres statines, la rosuvastatine n'a pas encore fait la preuve de son efficacité à réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires, que ce soit en prévention primaire ou secondaire (3). L'étude ASTEROID est une première étape dans cette direction puisque d'autres études ont montré l'impact clinique d'une réduction de l'athérome objectivée par la méthode IVUS (12, 13, 20). Le vaste programme d'investigation en cours avec la rosuvastatine (GALAXY) vise à démontrer que cette statine, la plus puissante pour réduire la concentration de cholestérol LDL et augmenter celle de cholestérol HDL, est capable de réduire les événements cliniques chez les sujets à risque cardio-vasculaire, en général, et coronarien, en particulier (10).

Tout patient à risque cardio-vasculaire élevé devrait bénéficier d'un traitement par statine, quel que soit son taux de cholestérol (21). En effet, il semble que la protection cardio-vasculaire apportée par les statines fasse appel à des mécanismes complexes, plus ou moins directement en rapport avec la baisse de la cholestérolémie, mais sans doute non exclusivement, mécanismes connus sous le nom quelque peu énigmatique d'effets pléiotropiques (22). Parmi ceux-ci sont généralement cités l'effet positif sur la fonction endothéliale et l'effet anti-inflammatoire au niveau de la paroi artérielle. A ce sujet, REVERSAL avait montré une diminution plus importante des taux de C-reactive protéine (CRP ultrasensible) sous atorvastatine 80 mg *versus* pravastatine 40 mg (16), paramètre qui n'est pas rapporté dans l'étude ASTEROID testant la rosuvastatine 40 mg (14).

Le type de statine et la dose à utiliser posent cependant encore question comme discuté dans un article récent commentant les résultats de l'étude IDEAL (5). Divers paramètres de décision doivent être considérés. Certes l'efficacité est le critère principal, mais il est connu que le rendement de l'intervention thérapeutique dépend, outre de l'activité même du médicament, du profil de risque du patient. Plus le sujet sera à haut risque d'accident aigu, éventuellement fatal, plus il sera licite de recourir à une statine puissante prescrite à une dose maximale. Si le risque est plus modéré, il paraît raisonnable de débiter le traitement avec une statine utilisée à une posologie usuelle. Ce point est soulevé

dans l'éditorial du JAMA relatif à ASTEROID qui suggère que les patients de cette étude n'étaient finalement pas à si haut risque que cela au vu de leurs différentes caractéristiques détaillées dans l'article original (17). Rappelons aussi que les patients sélectionnés devaient avoir une sténose coronaire entre 20 et 50 %, de telle sorte que l'effet éventuel sur des lésions plus sévères reste hypothétique (17). Quoi qu'il en soit, en ce qui concerne la rosuvastatine, plusieurs études ont bien montré qu'une dose de 10 mg était déjà remarquablement efficace pour abaisser le taux de cholestérol LDL et, dans une moindre mesure, pour augmenter le taux de cholestérol HDL; la rosuvastatine se montre, à cet égard, plus puissante que les autres statines disponibles, avec un plus grand pourcentage de patients amenés dans les valeurs cibles (6-9). Le deuxième critère est celui de la *tolérance* et de la *sécurité d'emploi* (23). Même si les manifestations indésirables ont été rares avec la rosuvastatine utilisée à la dose maximale de 40 mg par jour dans l'étude ASTEROID, il est cependant recommandé de débiter le traitement par une dose de 10 mg de cette statine chez la plupart des patients, à augmenter si nécessaire à 20 mg, voire plus exceptionnellement, en cas de risque très élevé ou de réponse insuffisante à 40 mg par jour. Enfin, le dernier paramètre à prendre en compte est celui du *coût*. Il est évident que le recours à de hautes doses de statines puissantes augmente le coût du traitement potentiellement protecteur instauré (5). Cette stratégie doit donc s'inscrire dans une politique pharmaco-économique globale. Celle-ci doit prendre en compte non seulement le coût du traitement médicamenteux, mais aussi les répercussions de celui-ci : tant l'impact positif résultant d'une meilleure protection vis-à-vis des complications (susceptible d'amener une réduction importante des coûts directs et indirects) que l'impact négatif pouvant éventuellement résulter d'une plus grande incidence de manifestations indésirables (24).

CONCLUSION

Les résultats de l'étude ASTEROID avec une forte dose de rosuvastatine (40 mg/jour) confirment, en les amplifiant, ceux de REVERSAL avec une forte dose d'atorvastatine (80 mg/jour) et démontrent la possibilité de faire régresser les lésions athéromateuses par un traitement hypocholestérolémiant intensif. Dans l'état actuel des connaissances, cependant, cette dose de 40 mg de rosuvastatine ne doit pas être considérée comme la dose recommandée chez tout patient

coronarien. Il convient plutôt, tant qu'à présent, de privilégier la dose de 10 mg de rosuvastatine, dose qui permet déjà d'obtenir un effet remarquable sur le profil lipidique chez la majorité des patients et qui fait l'objet de l'attention la plus grande dans les études de prévention des événements cardio-vasculaires du programme GALAXY mené actuellement avec la rosuvastatine (10). A ce jour, la dose de 40 mg de rosuvastatine devrait plutôt être réservée aux patients coronariens sévères, réfractaires à un traitement à une dose moindre. Les résultats des études cliniques du programme GALAXY permettront de donner des recommandations plus précises sur la dose optimale de rosuvastatine à utiliser chez le patient coronarien ou à risque coronarien dans un avenir proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Libby P. — Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*, 2000, **247**, 349-358.
2. Scheen AJ. — Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. — Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, **366**, 1267-1278.
4. Scheen AJ. — Treating to New Targets : plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 264-267.
5. Scheen AJ. — L'étude IDEAL comparant simvastatine 20-40 mg versus atorvastatine 80 mg en prévention après un infarctus du myocarde : entre deux idées de l'idéal. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 53-59.
6. Carswell CI, Plosker GL, Jarvis B. — Rosuvastatin. *Drugs*, 2002, **62**, 2075-85.
7. Scheen AJ. — Rosuvastatine (Crestor®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 56-59.
8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, for the STELLAR Study Group. — Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*, 2003, **93**, 152-160.
9. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. — Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab*, 2005, **7**, 430-438.
10. Schuster H, Fox JC. — Investigating cardiovascular risk reduction : the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**, 1187-1200.
11. Scheen AJ. — Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266

12. Taylor A, Shaw LJ, Fayad Z, et al.— Tracking atherosclerosis regression : a clinical tool in preventive cardiology. *Atherosclerosis*, 2005, **180**, 1-10.
13. Nissen SE, Yock P.— Intravascular ultrasound : novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*, 2001, **103**, 604-616.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.— Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, **295**, online March 13 (doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002).
15. MAAS Study Group. — Effect of simvastatin on coronary atheroma : the Multicentre Anti-athetroma Study (MAAS). *Lancet*, 1994, **344**, 633-638.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.— Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 1071-1080.
17. Blumenthal R, Kapur NK.— Can a potent statin actually regress coronary atherosclerosis ? *JAMA*, 2006, **295**, online March 13 (doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002).
18. Scheen AJ, Kulbertus H.— “REVERSAL” et “PROVE-IT” : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l’hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
19. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al.— Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, **290**, 2292-2300.
20. Grobbee DE, Bots ML.— Atherosclerotic disease regression with statins : studies using vascular markers. *Int J Cardiol*, 2004, **96**, 447-459.
21. Scheen AJ, Kulbertus H. — Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
22. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
23. Pasternak RC, Smith SC Jr , Bairey-Merz CN, et al. — ACC/AHA /NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 567-572.
24. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. André Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique