

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Combinaison fixe ézétimibe/simvastatine (INEGY®)

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2)

**RÉSUMÉ :** Inegy®, récemment commercialisé par les firmes Merck Sharp & Dohme et Schering Plough, est une combinaison fixe de simvastatine, un inhibiteur de l'enzyme HMG-CoA-réductase et de la synthèse hépatique du cholestérol (Zocor®), et d'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols (Ezetrol®). Les deux mécanismes d'action sont complémentaires et aboutissent à un effet hypocholestérolémiant synergique. Inegy® est commercialisé en Belgique sous trois dosages, ézétimibe 10 mg/simvastatine 20 mg, ézétimibe 10 mg/simvastatine 40 mg et ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg. En bloquant à la fois la synthèse et l'absorption du cholestérol, la combinaison fixe exerce un effet hypocholestérolémiant aussi puissant, voire plus puissant, que les doses les plus élevées de la simvastatine seule ou des autres statines, avec un bon profil de tolérance. Inegy® est indiqué, comme traitement adjuvant d'une diète, chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale homozygote ou hétérozygote et non familiale) non contrôlée de façon appropriée par une statine seule. Des études en cours visent à démontrer l'efficacité de cette combinaison fixe dans la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

**MOTS-CLÉS :** Absorption du cholestérol - Athérosclérose - Ezétimibe - Hypercholestérolémie - Maladies cardio-vasculaires - Statine

### INTRODUCTION

Les études observationnelles (épidémiologiques) et interventionnelles (essais cliniques contrôlés) ont montré que plus les concentrations de cholestérol total et de cholestérol LDL étaient basses, plus le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire était faible (1, 2). Les statines se sont révélées une classe pharmacologique particulièrement efficace, non seulement pour réduire la cholestérolémie (3), mais aussi pour protéger le sujet à risque contre la survenue d'un accident ischémique coronarien ou cérébro-vasculaire (2, 4). Outre les effets inhérents à l'abaissement des taux de cholestérol total et LDL, les statines exerceraient aussi des effets pléiotropes susceptibles de contribuer à l'effet de prévention cardio-vasculaire (5). Aussi, les statines sont-elles recommandées chez tous les sujets à risque, quel que soit le niveau de la cholestérolémie (6). C'est particulièrement le cas si les sujets ont déjà un antécédent cardio-vasculaire (prévention secondaire), mais aussi s'ils cumulent plusieurs facteurs contribuant à

### EZETIMIBE/SIMVASTATIN TABLET (INEGY®)

**SUMMARY :** Inegy®, recently launched by Merck Sharp & Dohme and Schering Plough, is a fixed combination of simvastatin, which inhibits hepatic cholesterol synthesis, and ezetimibe, which selectively inhibits the intestinal absorption of cholesterol and phytosterols. The two mechanisms of action are complementary and result in a synergistic cholesterol-lowering effect. Three formulations of Inegy® are commercialized and reimbursed in Belgium, ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg, ezetimibe 10 mg/simvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg/simvastatin 80 mg. By blocking both synthesis and absorption of cholesterol, the fixed combination exerts a cholesterol-lowering effect as important as, or even greater than, that observed with the highest dosage of simvastatin and other statins, with a good tolerance profile. Inegy® is indicated, as adjuvant treatment to diet, in patients with primary hypercholesterolaemia (homozygote or heterozygote familial form and non-familial polygenic form) not well controlled with a statin alone. Ongoing trials aim at proving the efficacy of such a fixed combination in reducing cardiovascular morbidity and mortality.

**KEYWORDS :** Atherosclerosis - Cardiovascular disease - Cholesterol absorption - Ezetimibe - Hypercholesterolaemia - Statin

un risque cardio-vasculaire absolu particulièrement élevé, qu'il soit calculé selon l'équation de Framingham ou, mieux en Europe, selon la table SCORE (7), ou encore s'ils ont un diabète de type 2 (2). Chez les sujets à très haut risque, l'objectif est d'abaisser la cholestérolémie le plus bas possible, en tous cas en dessous de 100 mg/dl, idéalement en dessous de 70 mg/dl (8). Cette stratégie s'est révélée particulièrement efficace avec l'obtention d'une régression du volume de l'athérome avec la rosuvastatine 40 mg (9), mais aussi une réduction significative des événements cardio-vasculaires majeurs avec l'atorvastatine 80 mg par comparaison à une stratégie hypolipémiante moins intensive (10, 11).

Cependant, force est de constater que de nombreux patients à risque n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques fixés et que le risque résiduel sous statine reste élevé chez de nombreux individus, ce qui doit inciter à rechercher à optimiser les approches thérapeutiques (2, 12). Parmi les solutions, une voie particulièrement intéressante sur le plan conceptuel et physiopathologique est de recourir à une combinaison d'une statine, médicament inhibant la synthèse hépatique du cholestérol (3), et de l'ézétimibe, médicament inhibant la résorption intestinale du cholestérol (13) (Fig. 1). C'est d'autant plus pertinent que les individus se différencient en fonction de leur capacité à synthétiser ou à absorber le cholestérol

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service (2) Chef de Clinique Adjoint, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

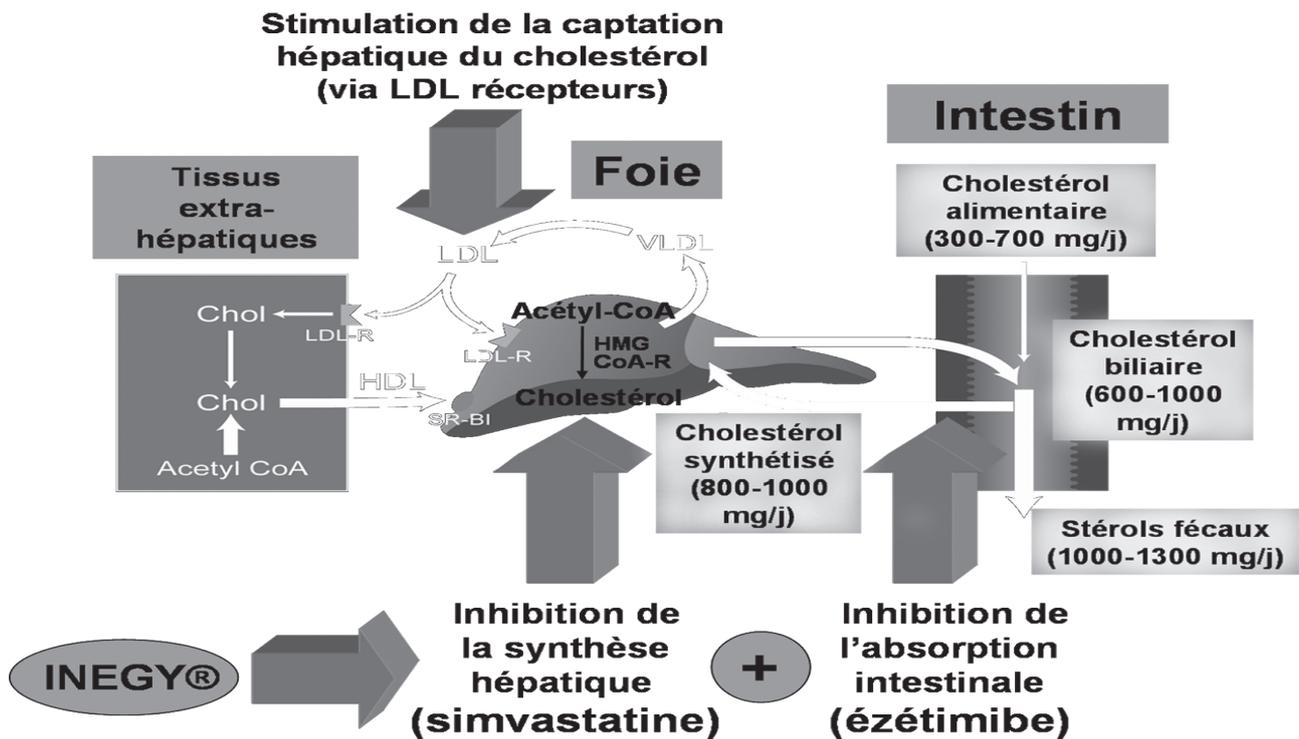


Figure 1 : Illustration du mode d'action d'Inegy®, une combinaison fixe d'ézétimibe et de simvastatine, aboutissant à un effet synergique hypocholestérolémiant. La double inhibition de la synthèse hépatique et de l'absorption intestinale du cholestérol aboutit à une stimulation de la captation hépatique du cholestérol LDL circulant via une augmentation des LDL récepteurs hépatocytaires

(14) et qu'il existe une balance entre la synthèse et l'absorption du cholestérol (15) : le blocage de la synthèse par une statine conduit à accroître l'absorption intestinale du cholestérol par un phénomène de compensation, non souhaité ici en l'occurrence puisqu'il contribue à limiter l'efficacité de la statine en monothérapie.

Le but de cet article est de présenter Inegy®, une association fixe d'ézétimibe et de simvastatine, récemment commercialisée et remboursée en Belgique. Nous rappellerons d'abord quelques éléments essentiels de chacun des deux composants de la combinaison, puis nous insisterons sur les avantages potentiels de la bithérapie par rapport à une monothérapie par statine, en terminant par quelques informations pratiques.

## SIMVASTATINE

Parmi les médicaments hypocholestérolémiants disponibles actuellement, ce sont les statines qui, grâce à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique, enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol, exercent l'effet hypocholestérolémiant le plus important, essentiellement en stimulant la captation du LDL cholestérol circulant via les récepteurs au LDL hépatocytaires (3) (Fig. 1). Cet effet est dose-

dépendant entre 10 et 80 mg/jour. Cependant, l'effet principal est déjà obtenu avec la dose de 10 mg par jour et tout doublement de la dose apporte une diminution supplémentaire de seulement environ 6 % (16).

La simvastatine a été la pionnière dans le domaine de la démonstration du bénéfice clinique apporté par cette classe thérapeutique remarquable (3). En effet, elle a été la première statine à avoir fait preuve d'une diminution significative de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale dans la célèbre étude «4S», réalisée chez des patients coronariens hypercholestérolémiques (17). Ces données ont été confortées une petite dizaine d'années plus tard dans l'étude Heart Protection Study («HPS») (18). Il persiste cependant un risque résiduel non négligeable sous un traitement par simvastatine seule, à la dose de 20-40 mg par jour comme dans «4S» (17) ou de 40 mg/jour comme dans «HPS» (18). Une meilleure protection peut être apportée en recourant à une statine plus puissante, comme l'atorvastatine, utilisée à plus haute dose (80 mg/jour), de façon à abaisser le taux de cholestérol LDL en dessous de 75 mg/dl, comme l'a montré récemment l'étude IDEAL (11).

Le traitement par statine, en bloquant la synthèse de cholestérol, entraîne un phénomène de

compensation aboutissant à une augmentation de l'absorption intestinale, en raison de la balance connue de longue date entre la voie endogène (synthèse) et la voie exogène (absorption) du cholestérol (15) (Fig. 1). Outre cette promotion de l'absorption du cholestérol, les statines favorisent aussi l'absorption des phytostérols, dont on soupçonne un effet favorisant l'athérosclérose (14, 20). Dans ce contexte, il faut souligner que, dans l'étude «4S», les sujets considérés comme bons absorbeurs (en fonction d'un rapport élevé cholestérol/cholestérol) (14) n'ont pas bénéficié d'une protection cardio-vasculaire, alors que les bons synthétiseurs ont bénéficié de la protection maximale (20). Au vu de cette notion mécanistique de l'homéostasie du pool du cholestérol et de ces résultats cliniques interpellants, l'ajout, à un traitement par statine, d'un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol apparaît particulièrement séduisant (14, 20).

## ÉZÉTIMIBE

L'ézétimibe (Ezetrol®) appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective une protéine («Niemann-Pick C1 like 1 Protein») présente dans la bordure en brosse des entérocytes et jouant un rôle critique dans l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols (21) (Fig. 1). Les caractéristiques principales du produit ont déjà été présentées en détail dans un article de la rubrique «Le Médicament du mois» de la revue (13). Rappelons que le cholestérol intestinal comprend non seulement le cholestérol alimentaire, mais aussi, le cholestérol présent dans la bile contribuant au cycle entéro-hépatique (Fig. 1).

L'ézétimibe a été étudié dans de nombreux essais cliniques contrôlés chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire (13, 21). Certaines études ont été réalisées en monothérapie, condition où le médicament se révèle peu efficace en raison du mécanisme de compensation précédemment décrit (15) : la diminution de l'absorption intestinale du cholestérol est partiellement compensée par une augmentation de sa synthèse endogène. Les résultats sont beaucoup plus spectaculaires en co-administration avec différentes statines et ce, de façon contrôlée en double aveugle en comparaison avec un placebo (22). Tous ces travaux ont montré que l'ézétimibe réduit de façon significative les concentrations de cholestérol total et de cholestérol LDL, les apolipoprotéines B et les triglycérides, tout en augmentant le taux de cholestérol HDL. L'ézétimibe renforce également la réduction du taux de

C-réactive protéine (CRP) observée sous statine. Grâce à la réduction supplémentaire de cholestérol total et LDL observée avec l'ézétimibe, une plus grande proportion de patients recevant ce médicament en plus de la statine ont atteint les valeurs cibles du cholestérol (13, 21).

L'ézétimibe (comprimé à 10 mg) est indiqué, en combinaison avec une statine, comme traitement adjuvant d'une diète chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale et non familiale) qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. Il est également indiqué en monothérapie, comme traitement adjuvant d'une diète, chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels une statine est considérée inappropriée ou mal tolérée (13, 21).

L'efficacité de l'ézétimibe sur la cholestérolémie a également été démontrée dans deux populations particulières : chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote, en combinaison avec une statine à dose maximale et chez des patients avec une sitostérolémie homozygote (13, 21). Ces essais cliniques ont supporté le remboursement de l'ézétimibe chez les patients atteints de l'une de ces deux maladies génétiques homozygotes rares.

Le profil de tolérance de l'ézétimibe peut être considéré comme excellent avec une incidence de manifestations indésirables comparable à celle observée sous placebo (13, 21).

## ASSOCIATION FIXE ÉZÉTIMIBE-SIMVASTATINE

Inegy® est une combinaison fixe d'ézétimibe et de simvastatine offrant une action synergique hypocholestérolémiante grâce à la double action sur la synthèse et l'absorption du cholestérol (23, 24) (Fig. 1). Cette association se révèle plus efficace que la monothérapie par statine à dose usuelle et au moins aussi efficace que différentes statines utilisées à doses maximales (40 ou 80 mg) pour abaisser les taux de cholestérol total et LDL. Les résultats de quelques études contrôlées randomisées sont présentés dans le tableau I et apparaissent remarquablement concordants (25-31). La diminution observée est de l'ordre de 50-60 % pour le taux de cholestérol LDL et le pourcentage de patients capables d'atteindre les valeurs cibles dépasse généralement les 80-85%. L'abaissement des taux de cholestérol total et LDL est accompagné d'une augmentation modérée de la concentration de cholestérol HDL et d'une diminution des taux de triglycérides et de CRP, comme lorsque l'ézétimibe est ajouté séparément à une statine (voir ci-dessus). Les résultats sont très reproductibles quel que

TABLEAU I : COMPARAISON DES RÉDUCTIONS DES CONCENTRATIONS DE CHOLESTÉROL LDL (EN % PAR RAPPORT AUX VALEURS DE BASE) OBTENUES AVEC LA COMBINAISON FIXE ÉZÉTİMIBE (ÉZÉ) - SIMVASTATINE (SIMVA) AUX DOSAGES 10/20 ET 10/40 ET AVEC DES DOSES VARIABLES (DOSE MINIMALE DE 10 MG, DOSE MAXIMALE DE 40 OU 80 MG PAR JOUR) DE STATINES EN MONOTHÉRAPIE DANS QUELQUES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Etudes	Ezé 10mg + Simva 20mg	Ezé 10mg + Simva 40mg	Monothérapie avec statine	Dose min statine 10mg	Dose max 80mg (**)
Davidson et al 2002 (25)	- 46	- 56	Simvastatine	- 27	- 45
Goldberg et al 2004 (26)	- 51	- 55	Simvastatine	- 31	- 46
Bays et al 2004 (27)	- 52	- 55	Simvastatine	- 33	- 48
Ballantyne et al 2004 (28)	- 50	- 54	Atorvastatine	- 37	- 53
Ballantyne et al 2005 (29)	- 51	- 57	Atorvastatine	- 36	- 53
Goldberg et al 2006 (30)(*)	- 54	- 58	Atorvastatine	- 38	- 51
Catapano et al 2006 (31)	- 52	- 55	Rosuvastatine	- 46	- 57
<b>Moyenne</b>	<b>- 50,9</b>	<b>- 55,7</b>		<b>- 35,4</b>	<b>- 50,4</b>

(\*) Etude chez des patients diabétiques de type 2

(\*\*) Sauf pour les deux dernières études (30, 31) où la dose maximale testée a été de 40 mg de statines par jour

soit le profil du patient (sexe, race, âge, niveau de cholestérolémie de départ, statut coronarien) (32). Des résultats comparables ont également été observés dans la population diabétique de type 2, une population considérée comme à haut risque sur le plan cardio-vasculaire (30).

Inegy® offre plusieurs avantages. Le premier avantage de la combinaison fixe, par rapport à la prise d'ézétimibe et d'une statine séparément, réside essentiellement dans une facilité pour le patient, ce qui devrait permettre d'améliorer l'observance thérapeutique. Or, cette dernière est essentielle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (33). Elle l'est tout particulièrement en ce qui concerne le traitement par statine, comme l'ont montré différentes études analysant l'effet de l'observance au traitement sur le risque de présenter une récurrence d'événements cardio-vasculaires (34). Un deuxième avantage pourrait consister en une amélioration de la tolérance, en particulier chez les personnes ne tolérant pas de hautes doses de statine (notamment pour des problèmes de myalgies ou de myopathies). La combinaison fixe permet de réduire substantiellement la posologie de la statine et donc, le cas échéant, de diminuer les manifestations indésirables liées à cette classe pharmacologique. La combinaison fixe Inegy® a un profil de tolérance comparable à celui des deux composants pris séparément à des posologies identiques (23, 24). Sur le plan de l'efficacité, il est remarquable de constater que l'ézétimibe 10 mg améliore encore significativement les taux de cholestérol total et LDL lorsqu'il est ajouté à une dose maximale de statine, notamment la

simvastatine 80 mg (25-27). Cet effet complémentaire peut s'avérer important pour atteindre les valeurs cibles chez certains patients. Enfin, un dernier avantage consiste en l'effet inhibiteur de l'ézétimibe sur l'absorption intestinale de certains phytostérols dont l'absorption est augmentée par les statines (suivant en cela celle du cholestérol) et dont les effets délétères sur la paroi vasculaire sont de plus en plus suspectés (14, 20). L'impact clinique réel de cet effet reste cependant à démontrer.

Inegy® soulève cependant aussi certaines interrogations. Parmi les désavantages, citons le coût de l'association fixe qui se révèle supérieur à celui de la simvastatine seule dont le prix a considérablement diminué depuis qu'elle est disponible en générique. Les aspects pharmacoeconomiques doivent tenir compte du coût comparatif des deux traitements tout en considérant leur rapport efficacité/sécurité (35). Il faut noter que l'ézétimibe, en combinaison avec une statine (la simvastatine dans le cas particulier d'Inegy®), n'a pas encore apporté la preuve de son efficacité clinique pour prévenir les maladies cardio-vasculaires. C'est pour cette raison que la combinaison simvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg, qui possède pourtant déjà une bonne activité hypolipidémiant et qui est commercialisée dans certains pays, n'a pas été admise au remboursement en Belgique (la dose de simvastatine 10 mg n'a, en effet, pas apporté la preuve de son efficacité pour diminuer les événements cardio-vasculaires, contrairement aux doses de 20 ou 40 mg qui ont démontré leur efficacité dans les études «4S» et «HPS»). Cependant, compte tenu

de la potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant et des nombreuses observations plaidant pour le concept «the lower, the better» (7, 10, 11), il est logique d'attendre un effet protecteur additionnel de cette combinaison statine-ézétimibe, sauf si les effets pléiotropes des statines ne s'observent qu'à hautes doses, ce qui n'est pas démontré (5).

Plusieurs études prospectives contrôlées sont en cours avec Inegy® qui permettront, sans doute, de répondre à certaines de ces questions: «ENHANCE» pour tester les effets sur la progression de l'athérome carotidien débutant («intima media thickness»), «SEAS» pour étudier les effets sur la progression de la sténose aortique, «SHARP» pour analyser les effets sur les événements cardio-vasculaires majeurs chez le patient insuffisant rénal chronique et «IMPROVE-IT» pour étudier les effets sur les complications cardio-vasculaires majeures après un syndrome coronarien aigu. L'avenir nous dira la place qui sera réservée à ce type de combinaison fixe hypocholestérolémiante dans l'approche thérapeutique du sujet à haut risque cardio-vasculaire parmi les multiples autres stratégies hypolipémiantes possibles (36).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Inegy® est indiqué (et remboursé en catégorie B) comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une hyperlipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée, à savoir les patients non contrôlés de façon optimale par une statine seule (utilisée en monothérapie à la dose la plus efficace et en même temps la mieux tolérée pour le patient) ou les patients recevant déjà un traitement à base de statine et d'ézétimibe (et ayant obtenu le remboursement pour ce dernier). Le contrôle insuffisant est défini comme 1) un taux de cholestérol total restant supérieur à 190 mg/dl ou de cholestérol LDL supérieur à 115 mg/dl; ou 2) un taux de cholestérol total supérieur à 175 mg/dl ou de cholestérol LDL supérieur à 100 mg/dl chez un patient avec des antécédents de pathologie artérielle (coronaire, cérébrale et/ou périphérique) dûment documentée par un examen technique complémentaire dans le dossier médical, ou encore un patient avec un diabète sucré (diabète type 2 si le patient est âgé de plus de 40 ans et diabète type 1 si présence de microalbuminurie).

Dans tous les cas, le médecin prescripteur doit disposer, dans le dossier médical, d'un avis préalable d'un médecin spécialiste en médecine interne, en cardiologie, ou en pédiatrie (si le

patient est âgé de moins de 18 ans), qui confirme la nécessité de cette bithérapie en raison d'un risque cardio-vasculaire élevé, en recourant à SCORE en prévention primaire (7) et d'un manque d'efficacité avéré de la monothérapie. Il s'engage également à vérifier l'impact du traitement par la réalisation annuelle d'un profil lipidique notifié dans le dossier médical. Enfin, Inegy® est également indiqué (et remboursé en catégorie A) chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, éventuellement en association avec d'autres traitements adjuvants comme l'aphérese des LDL. Il est important de noter que le remboursement d'Inegy® n'est pas accordé simultanément avec celui d'un autre hypolipémiant (statine, ézétimibe, fibrate, ou dérivé de l'acide nicotinique).

La posologie d'Inegy® (c'est-à-dire la dose de simvastatine dans la combinaison, 20, 40 ou 80 mg, puisque la dose d'ézétimibe est unique, à savoir 10 mg) doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages disponibles sur le marché ainsi que de la réponse individuelle au traitement hypocholestérolémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines. Le médicament doit être pris préférentiellement le soir, pendant ou en dehors des repas.

## CONCLUSION

Inegy®, combinaison fixe d'ézétimibe et de simvastatine, offre une nouvelle alternative comme traitement hypocholestérolémiant chez les patients à risque cardio-vasculaire pour lesquels un contrôle optimal des concentrations de cholestérol total et LDL est recommandé. Il se caractérise, en effet, par une excellente efficacité hypocholestérolémiante, une bonne tolérance et une facilité d'emploi. Son efficacité clinique est en train d'être étudiée dans quelques grands essais contrôlés pour répondre aux critères de la médecine factuelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
3. Scheen AJ.— Les statines : du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
4. 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.

5. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering : are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
6. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
7. Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al.— Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, **110**, 227-239.
9. Scheen AJ.— ASTEROID : régression de l'athérosclérose coronaire avec la rosuvastatine à une dose maximale de 40 mg par jour. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 267-272.
10. 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.
11. 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.
12. Rallidis L, Lekakis J, Kremastinos DT.— Current questions regarding the use of statins in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*, 2007, doi:10.1016/j.ijcard.2006.12.030.
13. Scheen AJ.— Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 246-250.
14. Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
15. Grundy SM, Ahrens EH Jr, Davignon J.— The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J Lipid Res*, 1969, **10**, 304-315.
16. 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.
17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
18. Kulbertus H, Scheen AJ.— La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
19. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. for the Finnish 4S Investigators.— Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ*, 1998, **316**, 1127-1130.
20. Radermecker RP, Scheen AJ.— Serum plant sterols and atherosclerosis: is there a place for statin-ezetimibe combination? *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**, 1496-1497.
21. Bays H.— Ezetimibe. *Expert Opin Invest Drugs*, 2002, **11**, 1587-1604.
22. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002, **90**, 1084-1091.
23. Murdoch D, Scott LJ.— Ezetimibe/Simvastatin : a review of its use in the management of hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, **4**, 405-422.
24. Neal RC, Jones PH.— Complementary therapy to target LDL cholesterol : the role of the ezetimibe/simvastatin combination. *Vasc Health Risk Manag*, 2006, **2**, 31-38.
25. Davidson MH, McGarry Th, Bettis R, et al.— Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 2125-2134.
26. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2004, **79**, 620-629.
27. Bays HE, Ose L, Fraser N, et al.— A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther*, 2004, **26**, 1758-1773.
28. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 1487-1493.
29. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al.— Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia : The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J*, 2005, **149**, 464-473.
30. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al.— Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia : the VYTAL Study. *Mayo Clin Proc*, 2006, **81**, 1579-1588.
31. Catapano A, Davidson MH, Ballantyne CM, et al.— Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin*, 2006, **22**, 2041-2053.
32. Ose L, Shah A, Davies MJ, et al.— Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status : results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin*, 2006, **22**, 823-835.
33. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
34. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA.— Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*, 2007, **297**, 177-186.
35. Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipidémiantes : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.
36. Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A.— Medical lipid-regulating therapy : current evidence, ongoing trials and future developments. *Drugs*, 2004, **64**, 1181-1196.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.