

SYNDROME CORONARIEN AIGU ET TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT

L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ?

P. LANCELLOTTI (1), L.A. PIÉRARD (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : Les statines réduisent à la fois le niveau de cholestérol LDL (LDL-C) et le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients avec ou sans maladie cardiovasculaire. Le traitement intensif par statine, à dose élevée par rapport à une dose modérée, diminue davantage la concentration de LDL-C et le taux d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu. L'ézétimibe, en diminuant l'absorption du cholestérol dans l'intestin, entraîne une diminution supplémentaire du taux de LDL-C lorsqu'il est ajouté à une statine. Dans cet article, nous examinons les avantages potentiels de la combinaison simvastatine/ézétimibe pour la prise en charge à long terme des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu à travers une analyse des résultats de l'étude IMPROVE-IT («IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial»). Cette étude randomisée en double aveugle a inclus 18.144 patients avec un taux de LDL-C de 50 à 100 (sous statine) ou 125 (sans statine) mg/dl et a assuré un suivi médian de 6 ans. L'objectif était de tester l'efficacité de la simvastatine 40 mg vis-à-vis de l'association simvastatine 40 mg et ézétimibe 10 mg. Le critère primaire comportait les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. L'ajout d'ézétimibe au traitement a entraîné une chute plus marquée du LDL-C (valeur atteinte 53,2 *versus* 69,9 mg/dl, $p < 0,001$) et une amélioration supplémentaire du pronostic des patients (réduction du risque relatif de survenue du critère principal: - 6,4 %, $p = 0,016$). Cette bithérapie n'a pas montré d'effet indésirable significatif, en particulier en ce qui concerne les cancers, ce qui confirme la sécurité d'emploi de l'ézétimibe. Dans le syndrome coronarien aigu, la prescription d'ézétimibe doit être envisagée (classe IIA, niveau d'évidence B) chez les patients avec un LDL-C ≥ 70 mg/dl malgré une dose maximale tolérée de statine.

MOTS-CLÉS : Syndrome coronarien aigu – Pronostic – Cholestérol – Statine – Ezétimibe

INTRODUCTION

Plusieurs études randomisées et divers registres ont démontré le bénéfice de l'usage de statines chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire ou souffrant de maladie coronarienne (1, 2). Dans ces études, les hautes

ACUTE CORONARY SYNDROME AND LIPID-LOWERING THERAPY : DOES THE IMPROVE-IT STUDY MAKE ANY DIFFERENCE?
SUMMARY : Statins reduce both LDL cholesterol (LDL-C) levels and the risk of cardiovascular events in patients with and without cardiovascular disease. Intensive statin therapy, compared with moderate-dose statin therapy, incrementally lowers LDL-C levels and rates of cardiovascular events in patients presenting with acute coronary syndrome. Ezetimibe, by diminishing the absorption of cholesterol from the intestine, additionally reduces LDL-C when added to statins. In this article, we discuss the potential benefits of the combination of simvastatin and ezetimibe for the long-term management of patients with acute coronary syndrome through an analysis of the IMPROVE-IT results (IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial). This randomised double blind trial included 18,144 patients with a LDL-C of 50 to 100 (with statin) or 125 (without statin) mg/dl and had a median follow-up of 6 years. The objective of the study was to test the efficacy of simvastatin 40 mg *versus* simvastatin 40 mg and 10 mg ezetimibe. The primary endpoint included cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina and coronary revascularization. The addition of ezetimibe to simvastatin resulted in an incremental lowering of LDL-C (reached value 53.2 *versus* 69.9 mg/dl, $p < 0,001$) and a further improvement of the patient prognosis (relative reduction of primary endpoint : - 6.4 %, $p = 0.016$). In addition, the combined therapy showed no significant adverse effects, particularly regarding the risk of cancers, which confirms the safety of ezetimibe. In acute coronary syndrome, the prescription of ezetimibe should be considered (class IIA, level of evidence B) in patients with a LDL-C ≥ 70 mg/dl despite maximally tolerated dose of statin.
KEYWORDS : Acute coronary syndrome – Outcome – Cholesterol – Statin – Ezetimibe

doses de statines, baissant davantage le taux de LDL cholestérol (LDL-C), se sont avérées plus efficaces que les doses standards pour réduire le taux d'événements cardiovasculaires. Ces constatations ont mené à des recommandations en faveur d'une réduction intensive du LDL-C comme traitement de choix chez les patients à haut risque cardiovasculaire (3), comme après un syndrome coronarien aigu (4). Cependant, malgré un traitement intensif par statine, de nombreux patients n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques.

L'ézétimibe est un inhibiteur spécifique de l'absorption du cholestérol (inhibiteur de la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)) qui produit une baisse supplémentaire du taux de LDL-C au-delà de celle obtenue avec une sta-

(1) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Clinique des Valvulopathies, Université de Liège, Responsable du Service des Soins intensifs cardiologiques, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

tine (5). En monothérapie, l'ézétimibe abaisse le taux de LDL-C d'environ 18 % et, en association avec une statine, l'ézétimibe produit une baisse additionnelle de 23 % du LDL-C (6). L'association statine-ézétimibe s'est révélée intéressante dans diverses populations à risque, dont les patients diabétiques (7). Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi de l'ajout d'ézétimibe à une statine ont toutefois été remis en question par les résultats négatifs de plusieurs études randomisées (ENHANCE, SEAS) (8, 9) et par l'observation d'une incidence plus élevée des cancers dans l'étude SEAS (9). Les résultats négatifs de ces études s'expliqueraient surtout par un biais de sélection des populations examinées et un suivi moyen de courte durée (à titre d'exemple dans ENHANCE : épaisseur intima-media carotidienne trop faible à l'inclusion, traitement préalable par statines, suivi moyen < 2 ans) (8). L'étude randomisée SHARP (10) démontre, quant à elle, un résultat positif en termes de diminution des événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans chez les patients insuffisants rénaux, population considérée à plus haut risque que celles des études ENHANCE (8) et SEAS (9). La question de l'efficacité et du rapport risque/bénéfice de la combinaison de l'ézétimibe à une statine chez les patients à haut risque cardiovasculaire restait donc ouverte. Dans cet article, nous apportons quelques éclaircissements quant aux avantages potentiels de l'association simvastatine/ézétimibe dans la prise en charge à long terme des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, à la lumière des résultats récemment publiés de l'étude IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) (11).

STATINES ET SYNDROME CORONARIEN AIGU

Le bénéfice de débuter une statine très tôt (1 à 4 jours) après un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angor instable) a été démontré dans plusieurs études (12, 13). L'objectif principal du traitement est de diminuer le risque de mort prématurée et la fréquence des accidents cardiovasculaires majeurs, indépendamment du taux de cholestérol initial des patients. Cette efficacité s'observe tant dans l'infarctus du myocarde avec (STEMI) ou sans (NSTEMI) sus-décalage du segment ST que dans les angors instables, mais n'est palpable qu'après la première, voire la deuxième année de traitement (12, 13). Elle semble toutefois proportionnelle à la dose de statine utilisée.

Dans les lignes de conduite actuelles, en l'absence de contre-indications, il est recommandé d'initier un traitement par statine (pas de préférence pour la molécule), à haute dose, le plus tôt possible après l'admission (classe I, niveau d'évidence A) (4). En cas d'usage d'une statine préalable à l'hospitalisation, la posologie doit être augmentée ou une statine plus efficace doit être prescrite, si nécessaire. L'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) ou d'obtenir une réduction \geq 50 % du LDL-C lorsque le niveau recommandé ne peut être atteint (classe I, niveau d'évidence A) (1, 3, 4). Les données épidémiologiques récentes montrent, toutefois, que seuls 25-30 % des patients avec syndrome coronarien aigu atteignent les valeurs cibles de LDL-C (14). Dans ces conditions, l'attitude à avoir reste mal définie. L'association à d'autres hypolipémiants (acide nicotinique, fibrates, inhibiteur de la CETP ou «Cholesterol Ester Transfer Protein») s'est révélée peu efficace (14, 15).

Notons qu'en dehors de la phase hospitalière, le traitement est recommandé indéfiniment, malgré l'absence de données à long terme dans les études d'intervention par statines (4).

L'ÉTUDE IMPROVE-IT : OBJECTIFS ET PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'étude IMPROVE-IT est une étude en double aveugle contrôlée par placebo, menée auprès de 18.144 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (STEMI, NSTEMI, angor instable) dans les 10 jours précédant le recrutement (11). Les patients enrôlés étaient âgés d'au moins 50 ans et avaient un taux de LDL-C entre 50 et 125 mg/dl (100 mg/dl chez 35 % des patients déjà sous statine). Environ un quart des patients étaient des femmes et 27 % étaient diabétiques. Ils étaient répartis au hasard pour recevoir soit une combinaison simvastatine 40 mg plus ézétimibe 10 mg, soit une monothérapie par simvastatine 40 mg.

La cible à atteindre pour le LDL-C avec la simvastatine avait été fixée à 79 mg/dl. Au cours de l'étude (durée de suivi allant jusqu'à 9 ans, suivi clinique médian de 6 ans), 27 % des patients dans le bras monothérapie ont pris 80 mg de simvastatine contre 6 % dans le groupe traitement combiné, posologie retirée par la Food and Drug Administration en 2011 et remplacée par le dosage maximum de 40 mg. Suite à la longue période de recrutement, aux modifications de la pharmacopée américaine,

aux doutes sur l'efficacité et à la sécurité de l'ézétimibe, à l'évolution des recommandations en matière de traitement hypolipémiant, et aux critiques incessantes des médias, cinq amendements ont dû être obtenus en cours d'étude. Ces attermolements ont probablement rendu plus complexe l'interprétation des résultats et ont contribué à ralentir le processus de publication.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'efficacité de la combinaison simvastatine-ézétimibe en se basant, comme critère de jugement primaire, sur un indice composite comprenant : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, angor instable nécessitant une réhospitalisation, revascularisation coronaire (≥ 30 jours après la randomisation), ou accident vasculaire cérébral non fatal. Par son «design», l'étude IMPROVE-IT permettait aussi d'examiner l'efficacité d'une baisse additionnelle du LDL-C sous la barre des 70 mg/dl et le profil de sécurité à long terme de la bithérapie simvastatine-ézétimibe.

À l'entrée dans l'étude, l'âge moyen était de 64 ans. Le taux moyen de LDL-C était de 95 mg/dl dans les deux bras. Avec la simvastatine 40 mg, le LDL-C était abaissé à 69,9 mg/dl à un an. L'ajout d'ézétimibe 10 mg permettait une baisse supplémentaire de LDL-C de l'ordre de 15 mg/dl (LDL-C à 53,2 mg/dl ; différence $p < 0,001$). Après 6 ans de suivi, le critère principal

était significativement réduit dans le bras bithérapie simvastatine/ézétimibe par rapport au bras simvastatine seule (32,7 % *versus* 34,7 %; $p=0,016$) (Tableau I). En pratique, le risque relatif d'événements cardiovasculaires était diminué de 6,4 % (nombre de sujets à traiter pour éviter un événement ou NNT = 50), celui d'infarctus du myocarde de 13 %, celui d'accident vasculaire cérébral de tout type de 14 % et celui d'accident vasculaire cérébral ischémique de 21 % (Tableau I). Le bénéfice était observé dans les différents sous-groupes pré-spécifiés; il était plus marqué chez les patients âgés de plus de 75 ans et les personnes diabétiques, et commençait à apparaître environ après un an de traitement. En revanche, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité d'origine cardiovasculaire ou totale (Tableau I). Quant à la sécurité, il était rassurant de constater que les deux groupes ne différaient pas en termes de problèmes musculaires (myopathie et rhabdomyolyse), de troubles hépatiques et biliaires et, le plus important, de cancers. Le bon profil de tolérance de l'ézétimibe à long terme était donc confirmé (11).

LDL-C: «LOWER IS BETTER»

L'étude IMPROVE-IT est la première étude qui montre le bénéfice et la sécurité d'emploi à long terme d'un traitement combiné simvasta-

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS CONCERNANT LES CRITÈRES D'ÉVALUATION CARDIOVASCULAIRES DANS L'ÉTUDE IMPROVE-IT (11)

Critères	Simvastatine seule (n= 9.077)	Simvastatine + ézétimibe (n=9.067)	Hasard ratio (IC 95 %)	Valeur de p
Cardiovasculaire composite principal (*)	2.742 (34,7 %)	2.572 (32,7 %)	0,936 (0,89 – 0,99)	0,016
Décès de cause cardiovasculaire	538 (6,8 %)	537 (6,9 %)	1,00 (0,89 – 1,13)	1,00
Décès de toutes causes	1.231 (15,3 %)	1.215 (15,4 %)	0,99 (0,91 – 1,07)	0,78
Infarctus du myocarde	1.118 (14,8 %)	977 (13,1 %)	0,87 (0,80 – 0,95)	0,002
AVC ischémique	297 (4,1 %)	236 (3,4 %)	0,79 (0,67 – 0,94)	0,008
Revascularisation coronaire urgente	626 (8,6 %)	510 (7,0 %)	0,81 (0,72 – 0,91)	0,001

(*) : Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable et/ou revascularisation coronaire
AVC : accident vasculaire cérébral. IC Intervalle de confiance

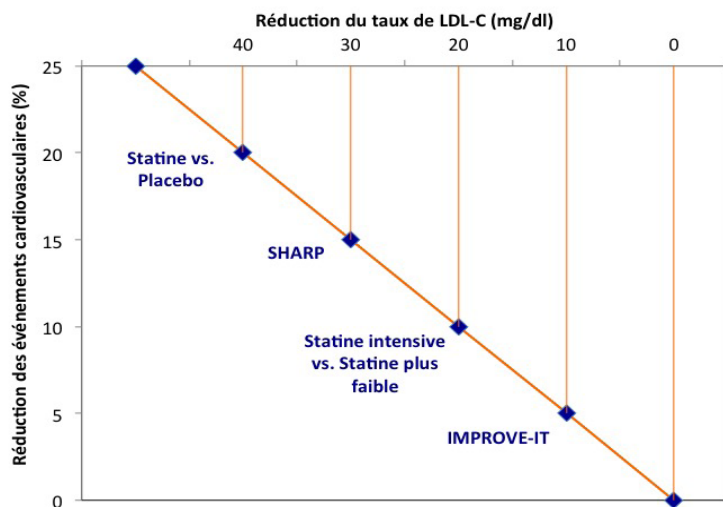


Figure 1. Réduction des événements cardiovasculaires en fonction de la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (19) après inclusion des résultats d'IMPROVE-IT.

tine 40 mg et ézétimibe 10 mg chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (11). L'efficacité de cet inhibiteur de la protéine NPC1L1 était d'autant plus attendue que des travaux récents avaient montré que le polymorphisme inactivant le NPC1L1 était corrélé à des taux plus faibles de LDL-C et à un risque réduit d'événements cardiovasculaires (16). En outre, l'étude IMPROVE-IT démontre que diminuer le LDL-C aux environs de 53 mg/dl chez les patients à haut risque réduit davantage la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et ce, d'autant plus que le sujet est âgé ou diabétique. Cette réduction significative du critère principal combiné, malgré un taux de LDL-C déjà bien contrôlé à l'inclusion, soutient l'hypothèse qu'en termes de LDL-C, plus on réduit son taux, plus on améliore le pronostic du patient («lower is better») (17-19). La «Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration» suggère que, pour chaque abaissement de 40 mg/dl (1 mmol/l) de LDL-C (ce qui est observé pour les statines à doses standard), le risque cardiovasculaire se réduit de 20 % (19) (Figure 1). La réduction de 6,4 % du risque relatif observée dans l'étude IMPROVE-IT correspond exactement à celle prédite par l'analyse du CTT pour une chute de LDL-C de 15 mg/dl. Ces résultats renforcent les recommandations européennes (1, 3) qui, contrairement aux américaines (2), justifient de viser une valeur cible de LDL-C selon le profil de risque du patient plutôt qu'un pourcentage de réduction par rapport à un taux de départ (17). Ils offrent aussi un espoir important pour les patients qui ont des effets secondaires inacceptables sous statines ou pour ceux qui ne peuvent pas par-

venir à une réduction suffisante du LDL-C sous statine en monothérapie. Rappelons que le suivi à long terme des patients inclus dans l'étude IMPROVE-IT ne montre aucun effet indésirable significatif, en particulier en ce qui concerne les cancers sous traitement combiné, contrairement à ce qui avait été rapporté dans l'étude SEAS (9). Par contre, il faut mentionner que 42 % des patients de chaque groupe ont quitté l'étude prématurément, avec un taux d'abandon d'environ 7 % par an, ce qui représente une limitation de l'étude. Ces chiffres reflètent les données observées dans d'autres essais. L'adhérence au traitement reste donc un problème majeur qui mérite une attention toute particulière de la part du praticien et des sociétés pharmaceutiques (20).

IMPACTS DES RÉSULTATS D'IMPROVE-IT EN PRATIQUE

Le bénéfice le plus démonstratif de l'étude IMPROVE-IT est celui qui associe les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux où la baisse est d'environ 10 %, soit un nombre de sujets à traiter de 56 pour éviter un événement cardiovasculaire majeur (11). En valeur absolue, le risque est abaissé de 2 %. Globalement, l'étude est donc statistiquement positive, mais les résultats relativement modestes sur la prévention cardiovasculaire et l'absence de gain en termes de mortalité cardiovasculaire soulèvent débat quant à la portée des résultats (17). En outre, l'étude IMPROVE-IT ne permet pas de savoir si l'effet positif de l'ézétimibe persiste si le médicament est ajouté à une statine puis-

sante fortement dosée, ce qui correspond aux recommandations actuelles ou, à l'inverse, chez les patients très mal contrôlés sous statine en monothérapie. En effet, la simvastatine 40 mg et la pravastatine 40 mg sont connues pour être moins efficaces que l'atorvastatine 80 mg ou la rosuvastatine 40 mg en termes de réduction du LDL-C (3, 21).

Finalement, les résultats de l'étude IMPROVE-IT, dans laquelle l'ézétimibe abaisse le LDL-C d'un peu plus de 15 mg/dl, apparaissent quelque peu en décalage par rapport aux nouvelles perspectives thérapeutiques de modulation du profil lipidique et métabolique des patients à risque. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour déterminer si un abaissement profond du taux de LDL-C (grâce aux inhibiteurs de la protéine PCSK-9), ou un traitement immuno-modulateur (anticorps monoclonaux anti-IL-1 bêta), chez des patients à haut risque déjà traités par une dose maximale de statine et gardant un taux de LDL-C > 70 mg/dl, peut améliorer le pronostic à long terme (22).

L'ensemble de ces points, bien qu'atténuant l'enthousiasme soulevé par les résultats de l'étude IMPROVE-IT, semble n'avoir impacté que faiblement les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. En effet, pour la première fois, l'ézétimibe se distingue des autres hypolipémiants. En d'autres termes, une diminution complémentaire du LDL-C avec un agent hypolipémiant d'une autre classe que les statines, en l'occurrence l'ézétimibe dans l'état actuel de nos connaissances, doit être considérée pour les patients après syndrome coronarien aigu sans élévation persistante du segment ST dont le LDL-C reste ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), malgré une dose maximale tolérée de statine (classe IIA, niveau d'évidence B) (23).

En Belgique, l'ézétimibe est commercialisée sous forme d'ézétimibe seule (Ezetrol®) (5) ou en association fixe à la simvastatine (Inegy®) (6). Actuellement, l'association d'ézétimibe à une statine est soumise à une demande d'autorisation et n'est envisageable qu'en cas d'efficacité insuffisante de la statine seule (LDL-C >100 mg/dl avec antécédent d'au moins une atteinte artérielle) malgré une bonne observance, une posologie appropriée et un régime alimentaire bien suivi.

Enfin, comme déjà signalé, l'atorvastatine s'avère plus puissante que la simvastatine en termes de réduction du LDL-C. Une nouvelle combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe a

été développée et devrait bientôt être commercialisée en Belgique sous le nom de Atozet® (Liptruzet® aux Etats-Unis) (24). Elle devrait permettre d'atteindre plus aisément les valeurs cibles de LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie importante, répondant insuffisamment à une monothérapie par statine, même puissante, ou à un traitement combiné simvastatine-ézétimibe. Cette combinaison paraît donc prometteuse chez les patients à très haut risque cardiovasculaire.

CONCLUSION

L'étude IMPROVE-IT apporte des éléments nouveaux quant aux bénéfices et à la sécurité d'emploi à long terme de l'ézétimibe 10 mg, en association à la simvastatine 40 mg, chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu. La baisse additionnelle du LDL-C, occasionnée par l'ézétimibe, assure un meilleur pronostic cardiovasculaire et une baisse significative des événements combinés : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux, sans pour autant diminuer la mortalité cardiovasculaire. En pratique, lorsqu'un patient coronarien a un LDL-C ≥ 70 mg/dl, il peut encore bénéficier d'une amélioration de son pronostic jusqu'à un LDL-C aux alentours de 50 mg/dl. L'ajout d'ézétimibe au traitement par statine est, depuis IMPROVE-IT, reconnu comme une recommandation de classe IIA après syndrome coronarien aigu sans élévation persistante du segment ST et contrôle insuffisant du LDL-C.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.— ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, **32**, 1769-1818.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.— 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, **129**, S1-45.
3. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al.— Les nouvelles recommandations Européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 118-127.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.— European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

- Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, **33**, 1635-1701.
5. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 246-250.
 6. Scheen AJ, Radermecker RP.— Le médicament du mois. Combinaison fixe ézetimibe/simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 585-590.
 7. Scheen AJ, Radermecker RP.— Ezétimibe (Ezetrol®) chez les patients diabétiques. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 606-611.
 8. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.— Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1431-1443.
 9. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al.— Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1343-1356.
 10. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.— The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, **377**, 2181-2192.
 11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.— IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 2387-2397.
 12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators.— Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1495-1504.
 13. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al.— High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, **294**, 2437-2445.
 14. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.— Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2255-2267.
 15. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al.— Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 2089-2099.
 16. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al.— Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 2072-2082.
 17. Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, et al.— Étude «IMPROVE-IT»: bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med*, 2014, **133**, 692-701.
 18. Jarcho JA, Keaney JF Jr.— Proof that lower is better. LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 2448-2450.
 19. 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.
 20. Radermecker RP, Scheen AJ.— Comment optimiser le traitement hypolipémiant: ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 311-317.
 21. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prevention cardio-vasculaire par les statines: faut-il encore doser le cholestérol? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
 22. Scheen AJ, Descamps OS.— Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 292-298.
 23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.— ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2015, in press.
 24. Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, Ahmed MH.— Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin) : what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? *Expert Opin Drug Saf*, 2015, Jul 2:1-11. [Epub ahead of print]

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be