

COMMENT JE TRAITE...

UNE HYPERCHOLESTÉROLÉMIE EN PREMIÈRE INTENTION : STATINE SEULE OU COMBINAISON ÉZÉTIMIBE-STATINE D'EMBLÉE ?

SCHEEN AJ (1), WALLEMACQ C (1), LANCELLOTTI P (2)

RÉSUMÉ : L'hypercholestérolémie, en particulier le LDL-C («Low-Density-Lipoprotein - Cholesterol»), est un facteur de risque cardiovasculaire, notamment coronarien, majeur. Les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire doivent atteindre des concentrations de LDL les plus basses possibles (concept du «the lower, the better»), avec une diminution d'au moins 50 % des valeurs de base selon les dernières recommandations, tout particulièrement ceux en prévention secondaire. Une combinaison ézétimibe-statine permet souvent d'atteindre cet objectif grâce à une action complémentaire. Le but de cet article est de rappeler la dualité des mécanismes d'action de ces deux approches, de résumer les évidences cliniques montrant non seulement un remarquable effet hypocholestérolémiant mais aussi une réduction des événements cardiovasculaires dans les essais cliniques et dans les études observationnelles de vraie vie, de préciser la position de cette combinaison thérapeutique orale dans les dernières recommandations internationales et de mentionner les spécialités pharmaceutiques associant l'ézétimibe à une statine mises à la disposition du praticien.

MOTS-CLÉS : *Combinaison thérapeutique - Hypercholestérolémie - Ézétimibe - Protection cardiovasculaire - Statine*

FIRST-LINE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA : START WITH STATIN MONOTHERAPY OR EZETIMIBE-STATIN COMBINATION ?

SUMMARY : Hypercholesterolemia, especially LDL-C («Low-Density-Lipoprotein - Cholesterol»), is a major cardiovascular risk factor, especially for coronary artery disease. Patients at high or very high cardiovascular risk should reach LDL concentrations as low as possible («the lower, the better»), with a reduction of at least 50 % from baseline levels according to the most recent guidelines, especially those in secondary prevention. An ezetimibe-statin combination most often allows to reach this goal thanks to a complementary action. The objectives of this article are to remind the dual actions of these two medications, to summarize the clinical evidence showing not only a remarkable cholesterol-lowering effect but also a reduction in cardiovascular events in both controlled trials and observational real-life studies, to specify the positioning of this combined oral therapy in the last international guidelines and to mention pharmaceutical specialties that combine ezetimibe with a statin available for the practitioner.

KEYWORDS : *Combined therapy - Hypercholesterolemia - Ezetimibe - Cardiovascular protection - Statin*

INTRODUCTION

Le cholestérol LDL («Low-Density-Lipoprotein») ou LDL-C représente un facteur de risque majeur d'athérosclérose, comme l'a bien montré un ensemble d'études convergentes épidémiologiques, pharmacocliniques et génétiques de randomisation mendélienne (1). Il en résulte le concept bien connu de «the lower, the better». Pour obtenir cet objectif, en particulier chez les patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA) établie (prévention dite secondaire) ou à haut ou très haut risque d'en développer une (prévention dite primaire), il convient de recourir à des traitements pharmacologiques de plus en plus performants (2). Si les médicaments ciblant la PCSK9, soit par anticorps monoclonaux (alirocumab, évolocumab) (3, 4), soit par la technique du siARN (inclisiran) (5), représentent incontes-

tablement les médicaments les plus performants, ils ne sont positionnés qu'en seconde intention après une combinaison ézétimibe-statine (6).

Cet article se focalise donc sur cette combinaison thérapeutique de première intention. Il rappelle la complémentarité des mécanismes d'action d'une statine et de l'ézétimibe, résume les évidences cliniques montrant non seulement un remarquable effet hypocholestérolémiant, mais aussi une réduction des événements cardiovasculaires (CV) dans les essais cliniques et dans les études observationnelles de vraie vie, discute le choix entre une monothérapie par une statine puissante ou une combinaison ézétimibe-statine d'emblée, précise la position de cette combinaison thérapeutique orale dans les dernières recommandations internationales et mentionne les spécialités pharmaceutiques associant l'ézétimibe à une statine disponibles dans la pratique clinique en Belgique.

La question principale qui reste en suspens est de savoir s'il convient de recourir à une combinaison ézétimibe-statine plutôt qu'à une monothérapie par statine (avec l'ajout secondairement de l'ézétimibe, si nécessaire) chez les patients à très haut risque, par exemple ceux avec MCVA avérée ou dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

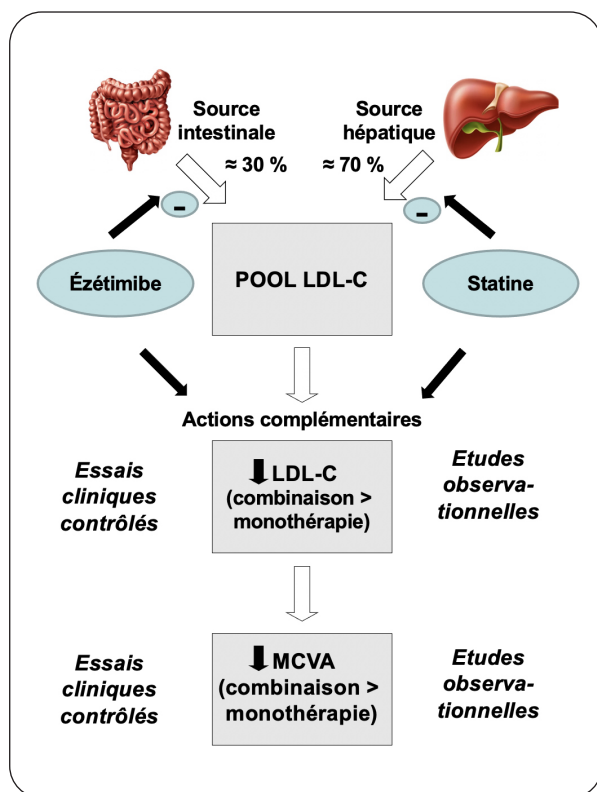
(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES DES STATINES

Les statines ont prouvé leur efficacité non seulement pour faire baisser les concentrations de LDL-C, mais aussi pour réduire les événements majeurs liés à une MCVA. Il est classique de distinguer les statines en fonction de leur puissance hypocholestérolémiante, modérée (pravastatine, simvastatine) ou forte (atorvastatine, rosuvastatine). Chez les patients à haut ou très haut risque CV chez lesquels les concentrations de LDL-C sont éloignées des valeurs cibles, il est recommandé de donner la préférence à une statine puissante, avec une titration posologique appropriée, pour atteindre les objectifs thérapeutiques (7, 8).

Les statines peuvent être associées à des manifestations indésirables dont les plus fréquemment rapportées sont les plaintes musculaires (généralement simples myalgies, plus rarement myopathies vraies). Même si ces effets secondaires sont très souvent surestimés

Figure 1. Illustration de la complémentarité des effets hypocholestérolémiants et cardiovasculaires de l'ézétimibe et d'une statine



LDL-C : cholestérol LDL. MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse.

dans la pratique clinique (9), leur survenue peut conduire à interrompre le traitement par statine ou, à tout le moins, réduire la posologie quotidienne, ou encore, à ne pas pouvoir titrer jusqu'à une dose thérapeutique optimale. Un effet métabolique inattendu a également été rapporté, à savoir une légère augmentation de l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 chez des patients déjà à risque (syndrome métabolique, glycémie limite haute) (10). Cet effet secondaire reste cependant mineur et ne doit pas occulter l'effet cardioprotecteur majeur des statines.

MODE D'ACTION ET APPORT DE L'ÉZÉTIMIBE

Le LDL-C circulant provient de deux sources : d'une part, une origine intestinale, suite à la résorption des aliments (contribution : environ 30 %), et d'autre part, une origine hépatique, suite à la production de lipoprotéines à très faible densité («Very-Low Density Lipoproteins ou VLDL») qui vont être progressivement dégradées en LDL (contribution : environ 70 %). Ce LDL-C peut être recapté par le foie via des récepteurs spécifiques reconnaissant l'Apo B liée aux particules LDL. Les statines permettent une surexpression de ces récepteurs à la surface membranaire en bloquant la synthèse endogène de cholestérol par les hépatocytes, ce qui explique leur remarquable effet hypocholestérolémiant.

La voie alimentaire peut être partiellement endiguée par le suivi d'un régime évitant, autant que possible, les graisses saturées. Le cholestérol alimentaire est résorbé par les cellules intestinales via une protéine spécifique, la Niemann-Pick protéine, qui peut être sélectivement inhibée par l'ézétimibe (11). Ainsi, l'ézétimibe exerce une action différente, mais complémentaire, de celle des statines et, en conséquence, potentialise l'effet hypocholestérolémiant de ces dernières. La combinaison ézétimibe-statine enrichit l'arsenal thérapeutique pour prévenir les complications de la MCVA (7, 8) (Figure 1).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Deux grandes études observationnelles sur de larges cohortes, suivies soit en Europe (12), soit aux Etats-Unis (13), ont fourni des données précises quant à l'utilisation des médicaments hypocholestérolémiants dans des conditions de vraie vie.

L'étude européenne DA VINCI a recruté 5.888 patients (3.000 en prévention primaire et 2.888 en prévention secondaire), fournissant des données épidémiologiques récoltées en 2017-2018 dans 18 pays (12). Seulement 33 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % 32-35) des patients atteignaient la cible de LDL-C recommandée par les sociétés scientifiques en 2019 (8). Des statines de haute intensité en monothérapie étaient utilisées chez 20 % des patients en prévention primaire jugés à très haut risque CV et chez 38 % des patients en prévention secondaire. Seulement 17 % et 22 %, respectivement, de ces patients atteignaient les cibles de LDL-C recommandées en 2019. Il est à noter que très peu de patients (9 %) bénéficiaient d'une combinaison ézétimibe-statine (d'intensité modérée ou haute). Dans ce sous-groupe, 53 % des personnes en prévention primaire et 20 % en prévention secondaire atteignaient les objectifs fixés en 2019 (12).

Dans l'étude américaine GOULD qui a inclus 5.006 patients avec une MCVA sous traitement hypocholestérolémiant, une intensification s'est avérée nécessaire lors d'un suivi de 2 ans (13). Parmi les cohortes avec un LDL-C \geq 100 mg/dL et entre 70 et 99 mg/dL, le traitement n'a été optimisé que chez 22,4 % et 14,4 %, respectivement. L'intensification a fait appel à une monothérapie par statines (statines plus puissantes ou augmentation de la posologie) chez 6,4 % et 6,3 % des patients, respectivement, et par l'ajout d'ézétimibe chez seulement 6,8 % et 4,5 %, respectivement (par ailleurs, 6,3 % et 2,2 %, respectivement, ont bénéficié d'un inhibiteur de la PCSK9). Dans cette étude, chez les patients avec une MCVA et un contrôle suboptimal du LDL-C, seulement 17,1 % ont bénéficié d'une intensification après deux années et deux tiers sont restés avec un LDL-C $>$ 70 mg/dL (13) (un seuil pourtant encore au-dessus de la cible maintenant recommandée chez les patients avec une MCVA établie, à savoir $<$ 55 mg/dL) (7, 8).

Au vu de ces observations, il apparaît que de nombreux patients à haut/très haut risque CV n'atteignent pas les objectifs en termes de LDL-C et que le recours à l'ézétimibe reste encore relativement limité dans la pratique clinique.

EFFICACITÉ SUR LE PROFIL LIPIDIQUE

ESSAIS CLINIQUES

Plusieurs essais cliniques contrôlés ont comparé les effets hypocholestérolémiants d'une combinaison ézétimibe-statine à une mono-

thérapie par statine. Les résultats ont été résumés dans plusieurs méta-analyses. Dans une méta-analyse de 11 essais contrôlés en double-aveugle, les effets hypocholestérolémiants se sont révélés plus importants chez les patients traités par une combinaison ézétimibe-statine (n = 994) que chez ceux traités par une double dose de statine (n = 932) : différences moyennes pondérées en LDL-C (-13,14 mg/dL; IC 95 % -16,83, -9,44, P = 0,00001) et en cholestérol total (-23,79 mg/dL; IC 95 %, -38,65, -8,93, P = 0,002), sans différence significative concernant le cholestérol HDL (14).

Dans une méta-analyse de 18 essais contrôlés, les effets hypolipidémiants ont été comparés chez des sujets traités par une combinaison d'ézétimibe et d'une statine d'intensité faible ou modérée *versus* chez ceux traités par une statine d'intensité élevée. Elle a confirmé une supériorité de la combinaison par rapport à la monothérapie en ce qui concerne les diminutions des concentrations de LDL-C, de cholestérol total, de triglycérides et de la C-réactive protéine hautement sensible (hs-CRP) (15). Dans une autre méta-analyse de 11 essais (n = 2.007), l'ajout d'ézétimibe à une monothérapie par statine de haute intensité permet une réduction supplémentaire des concentrations de LDL-C (-14,0 %; IC 95 % : -17,8 à -10,2; P < 0,001) (16).

Par ailleurs, il a été rapporté, dans une analyse rassemblant 27 essais cliniques et un total de 21.671 patients, que la variabilité de la réponse en LDL-C était moins marquée avec une combinaison ézétimibe-statine qu'avec une monothérapie par statine (17).

ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de la combinaison fixe ézétimibe-statine par rapport à une statine seule dans des conditions de vraie vie correspondant à la pratique clinique. La supériorité hypocholestérolémiante de la combinaison ézétimibe-statine par rapport à une monothérapie, même avec une statine à haute intensité, a été confirmée en vie réelle dans différentes populations, par exemple chez des patients à haut risque CV (18), soumis à une revascularisation coronaire par voie percutanée (19), ou encore, présentant un syndrome coronarien aigu (20).

EFFETS PROTECTEURS CARDIOVASCULAIRES

ESSAIS CLINIQUES

L'étude IMPROVE-IT («IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial») a inclus 18.144 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (STEMI, NSTEMI, angor instable) dans les 10 jours précédant le recrutement et présentant un taux de LDL-C de 50 à 100 mg/dL (sous statine) ou de 50 à 125 mg/dL (sans statine) (21). 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 dans un essai randomisé en double aveugle. Le critère primaire comportait les décès CV, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. Après un suivi médian de 6 années, 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 (réduction du risque relatif de survenue du critère principal : -6,4 %, $P = 0,016$). Cette bithérapie n'a pas montré d'effet indésirable significatif, ce qui confirme la sécurité d'emploi de l'ézétimibe ajouté à une statine (22).

Au vu de ces résultats, 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 (voir recommandations plus loin) (22, 23).

RACING, une étude de non-infériorité randomisée en ouvert réalisée en Corée, a comparé les effets de protection CV d'un traitement par ézétimibe 10 mg combiné à la rosuvastatine 10 mg ($n = 1.894$ patients) à un traitement par rosuvastatine 20 mg ($n = 1.886$) chez des patients avec MCVA. La thérapie combinée s'est avérée plus efficace pour abaisser le taux de LDL-C en-dessous de 70 mg/dL ($P < 0,0001$), avec moins d'arrêts pour intolérance. Cependant, après un suivi de trois années, il n'y a pas eu de différence significative en termes de réduction de l'incidence des événements CV majeurs entre les deux groupes (différence absolue : -0,78 %; IC 90 % -2,39 à 0,83) (24).

Dans l'étude PL-ACS, le pronostic des patients avec un syndrome coronarien aigu a été comparé dans deux groupes appariés traités soit par une monothérapie par atorvastatine ou rosuvastatine ($n = 768$), soit par une combi-

naison ézétimibe plus statine ($n = 768$). Après un suivi de trois années, une réduction significative de la mortalité toutes causes a été observée avec la combinaison par rapport à la monothérapie (odds ratio = 0,526; IC 95 % 0,378-0,733), avec une réduction du risque absolu de 4,7 % et un nombre de sujets à traiter pour éviter un décès de seulement 21 patients (25).

Une méta-analyse de sept essais cliniques a enrôlé un total de 28.191 patients. Après un suivi moyen de cinq années, l'ajout d'ézétimibe a entraîné une plus grande réduction des événements CV majeurs chez les personnes avec diabète par rapport à celles sans diabète (risque relatif, 0,84 *versus* 0,93; P pour hétérogénéité = 0,012) (26). Ces résultats confirment l'intérêt de la combinaison ézétimibe-statine dans la population diabétique, dont on connaît le haut risque CV (27).

ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Une vaste étude observationnelle a été menée chez 111.954 Vétérans américains avec une maladie coronarienne objectivée par une coronarographie. Après 8 mois de suivi, l'utilisation d'ézétimibe restait très faible (1,1 %) alors que les concentrations de LDL-C restaient ≥ 70 mg/dL chez 52,1 % des patients. De façon intéressante, l'optimisation d'un traitement par statine avec l'ajout d'ézétimibe a été associée à une réduction du risque absolu de 1,8 % (IC 95 % 1,2 - 2,4 %) pour les décès, 1,1 % (0,9 - 1,3 %) pour les infarctus du myocarde, 0,3 % (0,2 - 0,4 %) pour les accidents cérébrovasculaires et 3,1 % (2,6 - 3,6 %) pour les procédures de revascularisation coronaire, après un suivi de quatre années (28).

Dans une étude nationale coréenne chez des patients avec un syndrome coronarien aigu suivis entre 2013 et 2019 (10.723 paires appariées), un traitement combinant de l'ézétimibe à une statine d'intensité modérée a été associé à une réduction significative des événements CV majeurs en comparaison avec un traitement par statine d'intensité élevée (hasard ratio 0,85; IC 95 % 0,78 - 0,92, $P < 0,001$) (20).

Dans une analyse de huit études comportant 136.893 patients (la moitié environ avec diabète et l'autre moitié sans diabète) et après un suivi moyen de 45 mois, la prévalence de MCVA a été significativement plus basse avec la combinaison ézétimibe-statine par rapport à une monothérapie par statine chez les patients diabétiques (RR = 0,69; IC 95 % 0,67 - 0,73; $P < 0,00001$) comme chez les patients non diabétiques (rapport de risque ou RR = 0,68; IC 95 % 0,52 - 0,90; $P = 0,006$) (29).

RÉSUMÉ DES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS

Les recommandations américaines, publiées en 2019, indiquent que, chez les patients à très haut risque de MCVA qui gardent une concentration de LDL-C \geq 70 mg/dL sous une dose maximale tolérée de statine, il est raisonnable d'ajouter de l'ézétimibe (7). De même, dans les guidelines européennes de 2020, il est mentionné que si la valeur cible de LDL-C n'est pas atteinte après seulement 4 à 6 semaines avec une dose de statine maximale tolérée, l'addition d'ézétimibe est recommandée (classe de recommandation I, niveau B) (8). Cette position en seconde intention de l'ézétimibe a été confirmée dans des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2021 concernant la prévention des MCVA (30). Comme discuté dans la première partie épidémiologique de cet article, force est de reconnaître que ces stratégies rapides d'intensification sont très rarement appliquées dans les conditions de vraie vie, tant en Europe (12) qu'aux Etats-Unis (13). Une des raisons réside dans l'inertie thérapeutique, un phénomène bien connu en pratique clinique, notamment dans le contrôle des facteurs de risque des MCVA (31).

Dans le syndrome coronarien aigu, comme déjà mentionné suite aux résultats de IMPROVE-IT, la prescription d'ézétimibe doit être envisagée (classe IIA, niveau d'évidence B) chez les patients avec un LDL-C \geq 70 mg/dL malgré une dose maximale tolérée de statine (22, 23). Dans le dernier consensus de plusieurs sociétés scientifiques concernant la prise en charge du syndrome coronarien aigu, publié en 2022, il est mentionné qu'une combinaison d'emblée d'ézétimibe-statine paraît raisonnable (32). Il existe, de fait, de plus en plus d'arguments, en faveur d'une bithérapie d'emblée dans les suites d'un syndrome coronarien aigu, stratégie qui est proposée comme une nouvelle approche (33).

SPÉCIALITÉS COMBINANT ÉZÉTIMIBE-STATINE COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE

Plusieurs spécialités associant une dose variable de statine et une dose fixe d'ézétimibe (10 mg) sont commercialisées en Belgique : une comporte la simvastatine (Inegy®) (34), une autre l'atorvastatine (Atozet®) (35) et trois la

Tableau I. Spécialités combinant l'ézétimibe à une statine

Statine	Ézétimibe	Spécialités
Simvastatine 20, 40 et 80 mg	10 mg	Inegy®
Atorvastatine 10, 20, 40, 80 mg	10 mg	Atozet®
Rosuvastatine 10 ou 20 mg	10 mg	Cholecomb®
Rosuvastatine 10 ou 20 mg	10 mg	Myrosor®
Rosuvastatine 10, 20 ou 40 mg	10 mg	Suvezen®

rosuvastatine (Cholecomb®, Myrosor®, Suvezen®) (6) (Tableau I). Certaines combinaisons génériques sont également disponibles.

Les conditions de remboursement de l'ézétimibe et des combinaisons fixes d'ézétimibe et de statine ont été modifiées, passant de la catégorie Bf (chapitre IV) à la catégorie B (chapitre I) pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire. Cette simplification administrative devrait favoriser une utilisation optimale des traitements hypocholestérolémiants chez les patients à haut et très haut risque de MCVA.

CONCLUSION

La combinaison d'ézétimibe à une statine puissante permet de réduire le LDL-C d'au moins 50 % dans la majorité des cas d'hypercholestérolémie isolée. Deux stratégies thérapeutiques sont possibles : soit commencer par une statine seule et ajouter secondairement l'ézétimibe si la cible de LDL-C n'est pas atteinte, soit démarrer d'emblée avec la combinaison fixe. Les deux approches donnent des résultats sensiblement équivalents à la condition de ne pas tomber dans le piège de l'inertie clinique qui conduirait à maintenir la statine seule, éventuellement à une posologie titrée au maximum, alors que la cible thérapeutique n'est pas atteinte.

Il existe de plus en plus d'arguments pour recourir d'emblée à une combinaison ézétimibe-statine, en particulier chez les patients à très haut risque, ceux avec une MCVA démontrée, *a fortiori* dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

BIBLIOGRAPHIE

- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459-72.
- Wallemacq C, Paquot N. Une décennie d'avancées dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:386-91.
- Wallemacq C. Evolocumab (Repatha®) : Anticorps monoclonal anti-PCSK9 comme nouveau traitement hypocholestérolémiant puissant. *Rev Med Liege* 2017;**72**:505-12.
- Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. Évolocumab (Repatha®) : nouveau traitement de l'hypercholestérolémie pour la prévention secondaire de la maladie athéromateuse. *Rev Med Liege* 2023;**78**:593-600.
- Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. L'inclisiran (Leqvio®), hypocholestérolémiant puissant inhibant la synthèse de PCSK9 par la technique innovante de l'ARN interférent. *Rev Med Liege* 2022;**77**:745-51.
- Wallemacq C, Scheen AJ. Combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine (Myrosor®). *Rev Med Liege* 2020;**75**:260-4.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;**139**:e1082-e143.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
- Scheen A. Un dilemme fréquent en médecine : association fortuite ou relation causale ? *Rev Med Liege* 2023;**78**:173-8.
- Wallemacq C. Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-7.
- Scheen AJ. Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liege* 2004;**59**:246-50.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1279-89.
- Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, et al. Use of lipid-lowering therapies over 2 years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:1-9.
- Yu M, Liang C, Kong Q, et al. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis* 2020;**19**:1.
- Ah YM, Jeong M, Choi HD. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *PLoS One* 2022;**17**:e0264437.
- Lee J, Egolom U, Parihar H, et al. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis. *Cardiol Res* 2021;**12**:98-108.
- Descamps O, Tomassini JE, Lin J, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015;**240**:482-9.
- Toth PP, Foody JM, Tomassini JE, et al. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:107-16.
- Lee SJ, Joo JH, Park S, et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:401-10.
- Jang JY, Kim S, Cho J, et al. Comparative effectiveness of moderate-intensity statin with ezetimibe therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with acute coronary syndrome: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2024;**14**:838.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-97.
- Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ. Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:450-5.
- Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, et al. Étude «IMPROVE-IT» : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louv Med* 2014;**133**:692-701.
- Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;**400**:380-90.
- Lewek J, Niedziela J, Desperak P, et al. Intensive statin therapy versus upfront combination therapy of statin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: a propensity score matching analysis based on the PL-ACS data. *J Am Heart Assoc* 2023;**12**:e030414.
- Hong N, Lee YH, Tsujita K, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;**33**:219-27.
- Scheen AJ, Radermecker RP. Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liege* 2009;**64**:606-11.
- Kovach CP, Mesenbring EC, Gupta P, et al. Projected outcomes of optimized statin and ezetimibe therapy in US military Veterans with coronary artery disease. *JAMA Netw Open* 2023;**6**:e2329066.
- Miao XY, Liu HZ, Jin MM, et al. A comparative meta-analysis of the efficacy of statin-ezetimibe co-therapy versus statin monotherapy in reducing cardiovascular and cerebrovascular adverse events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;**23**:2302-10.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-337.
- Scheen AJ. Inertie thérapeutique dans la pratique médicale: causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege* 2010;**65**:232-8.
- Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;**11**:939-49.
- Ya'Qoub L, Mansoor H, Elgendy IY. Upfront combination of statin and ezetimibe for patients with acute coronary syndrome: time for a new approach ? *J Am Heart Assoc* 2023;**12**:e031615.
- Scheen AJ, Radermecker RP. Combinaison fixe ézétimibe/simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liege* 2007;**62**:585-90.
- Scheen AJ. Combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe (Atozet®). *Rev Med Liege* 2016;**71**:47-52.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be