

# ÉZÉTIMIBE (EZETROL®) CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

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

**RESUME :** L'ézétimibe (Ezetrol®) inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Son mécanisme d'action résulte en un effet hypocholestérolémiant synergique en combinaison avec une statine, inhibant la synthèse hépatique de cholestérol, ce qui a conduit à la commercialisation d'une combinaison fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®). L'ézétimibe a été plus spécifiquement étudié chez les personnes avec un diabète de type 2 qui sont confrontées à un risque cardio-vasculaire particulièrement élevé. Le but de cet article est de présenter les avancées et les particularités en ce qui concerne l'utilisation de l'ézétimibe dans la population diabétique de type 2.

**MOTS-CLÉS :** Diabète - Cholestérol - Ezétimibe - Maladies cardio-vasculaires - Statine

**EZETIMIBE (EZETROL®) IN PATIENTS WITH DIABETES**

**SUMMARY :** Ezetimibe (Ezetrol®) selectively inhibits the intestinal absorption of cholesterol and phytosterols. Its mechanism of action results in a synergistic cholesterol-lowering effect together with a statin that inhibits cholesterol synthesis by the liver, which leads to the development of a fixed ezetimibe-simvastatin combination (Inegy®). Ezetimibe has been more particularly studied in patients with type 2 diabetes whose high cardiovascular risk is well known. The present article aims at describing recent advances and specificities concerning the use of ezetimibe in the diabetic population.

**KEYWORDS :** Cardiovascular disease - Cholesterol - Diabetes - Ezetimibe - Statin

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est considéré comme un équivalent coronarien et, à ce titre, sa seule présence justifie la prescription d'un agent hypocholestérolémiant pour réduire le risque cardio-vasculaire (1). Dans toutes les recommandations, les statines sont, à juste titre, considérées comme incontournables (2, 3). Cependant, le risque résiduel sous statine reste très élevé, dont une partie non négligeable peut être attribuée à une dyslipidémie résiduelle (4). Le recours à des combinaisons d'agents hypolipidémiants pourrait constituer une solution alternative (5-8), avec comme possibilité l'ajout à la statine d'un fibrate (9), d'acide nicotinique (10) ou encore d'ézétimibe (11).

L'ézétimibe (Ezetrol®), un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, a déjà été présenté en détail dans la rubrique «Le médicament du mois» (12), de même que la combinaison fixe de ce médicament avec la simvastatine (Inegy®) (13). Le but de cet article est de présenter les résultats de quelques travaux réalisés récemment avec l'ézétimibe chez les patients diabétiques de type 2.

## EFFETS SUR LA BALANCE ABSORPTION - SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL

L'ézétimibe exerce une action unique en inhibant la protéine Niemann-Pick C1-Like 1

(NPC1L1), présente dans la bordure en brosse des entérocytes, et en bloquant ainsi l'absorption du cholestérol intestinal (14). Rappelons que celui-ci provient à la fois de l'alimentation (apport de 300-400 mg/jour dans notre alimentation occidentale) et du cycle entéro-hépatique (contribuant pour au moins autant à l'homéostasie du pool de cholestérol). Il existe une certaine hétérogénéité inter-individuelle pour ce qui concerne l'absorption intestinale du cholestérol. En effet, certains individus sont particulièrement de bons absorbeurs alors que d'autres sont plutôt de bons synthétiseurs (15). Alors qu'il était escompté qu'un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol allait être surtout actif chez les sujets considérés comme de bons absorbeurs, une analyse *post-hoc* de l'étude ENHANCE a montré récemment que la réponse hypocholestérolémiante à la combinaison ézétimibe-simvastatine ne pouvait pas être prédite par la mesure des marqueurs de l'absorption du cholestérol, en tout cas chez des patients avec hypercholestérolémie familiale (16). Il est à noter que l'inverse était également vrai dans l'étude STELLAR où la réponse aux statines utilisées à doses maximales (rosuvastatine 40 mg et atorvastatine 80 mg) ne dépendait pas des niveaux initiaux des marqueurs de synthèse (lathostérol) et absorption (campestérol), mais plutôt de la réponse de ces marqueurs (respectivement, inhibition et élévation) sous traitement par statine (17). Ainsi, les meilleurs répondants à la statine sont les individus qui abaissent le plus le marqueur de la synthèse de cholestérol (en l'occurrence, dans ce travail, le lathostérol) et qui augmentent le moins le marqueur de l'absorption intestinale de cholestérol (ici, le campestérol), et inversement.

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

Il existe normalement une balance entre la synthèse hépatique du cholestérol et l'absorption intestinale. Lorsque la synthèse est bloquée par une statine, un mécanisme de compensation augmente l'absorption, ce qui contribue à réduire l'efficacité de la statine (17). Ce mécanisme explique sans doute en partie pourquoi un doublement de la dose de statine n'aboutit qu'à une réduction supplémentaire de 6 % environ des taux de cholestérol LDL. En inhibant l'absorption intestinale de cholestérol (limitant le retour du cholestérol vers le foie via le cycle entéro-hépatique), l'ézétimibe exerce un effet synergique avec la statine et potentialise l'augmentation du nombre de récepteurs au LDL à la surface des hépatocytes. Il en résulte une réduction plus importante des taux de cholestérol avec l'adjonction d'ézétimibe (-20 % environ) plutôt qu'avec le doublement de la posologie de la statine (- 6 %).

Les patients diabétiques de type 2 sont caractérisés par des taux de mRNA pour la synthèse de la NPC1L1 significativement plus élevés (14). A l'inverse, ils présentent une expression diminuée des mRNA pour les ABC («ATP Binding Cassettes») G5 et G8, protéines qui interviennent dans l'expulsion du cholestérol de l'entérocyte vers la lumière intestinale (18) (Fig. 1). Enfin, un travail expérimental récent a montré que l'hyperglycémie en tant que telle est capable de réguler le transport intestinal de cholestérol et son métabolisme et, par là, d'influencer le processus d'absorption du cholestérol chez les patients diabétiques de type 2 (19). Alors que l'on avait pensé un moment que les patients diabétiques de type 2 pourraient être de meilleurs synthétiseurs qu'absorbateurs (20), divers éléments mécanistiques récemment mis en évidence plaident pour une absorption accrue de cholestérol (et de chylomicrons en phase post-prandiale : voir plus loin) chez les sujets hyperglycémiques (et inversement une synthèse hépatique plutôt diminuée). Ceci pourrait expliquer, au moins en partie, pourquoi dans une analyse *post-hoc* de l'étude STELLAR chez les patients diabétiques, le taux d'albumine glyquée (fructosamine) était corrélé négativement avec un marqueur de la synthèse de cholestérol (lathostérol) à l'inclusion (17). Néanmoins, dans cette étude, le taux de fructosamine n'était pas un prédicteur significatif des changements de concentration de lathostérol sous traitement par statine. Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces observations apporte un faisceau d'arguments justifiant la place d'un médicament capable de bloquer l'absorption intestinale du cholestérol (et des phytostérols : voir plus loin) dans la population diabétique.

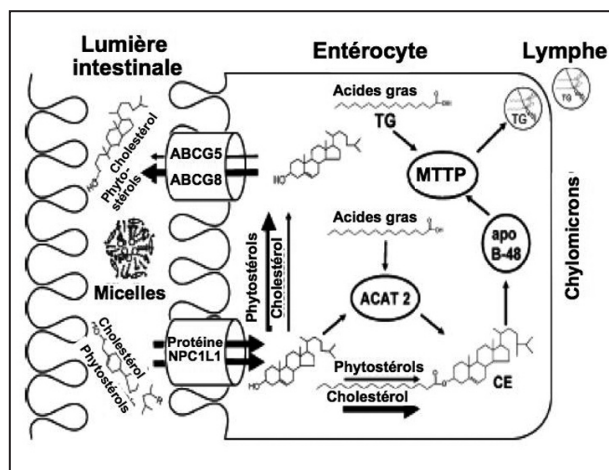


Figure 1. Illustration du rôle de la protéine Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) et des protéines ABC («ATP Binding Cassettes») G5 et G8 dans, respectivement, l'absorption et l'excrétion du cholestérol et des phytostérols au niveau de la bordure en brosse intestinale. L'excrétion des phytostérols via ABC G5/G8 est massive, contrairement à celle du cholestérol. Par ailleurs, la MTP («Microsomal Triglyceride Transfer Protein») entérocytaire favorise la résorption des triglycérides (TG) entrant dans la composition des chylomicrons en phase post-prandiale. Chez le patient diabétique hyperglycémique, l'expression de NPC1L1 est augmentée, celle de ABC G5 et G8 est diminuée et, enfin, celle de MTP est accrue. CE : cholestérol estérifié.

#### EFFETS SUR LA CHOLESTÉROLÉMIE LDL ET LE POURCENTAGE DE BONS RÉPONDEURS

Il est unanimement reconnu qu'il y a un grand intérêt à abaisser le taux de cholestérol LDL à un niveau aussi bas que possible chez le patient diabétique de type 2, idéalement à un niveau comparable à la valeur cible de sujets coronariens avérés (1, 21, 22). Dans ce contexte, il est apparu assez rapidement que l'ézétimibe pouvait apporter un plus au traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient diabétique (23, 24). C'est d'autant plus vrai qu'il est de plus en plus évident qu'il existe une grande hétérogénéité inter-individuelle en ce qui concerne la réponse aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et que certains patients sont de mauvais répondeurs à un traitement par statine (17). Plusieurs essais cliniques ont démontré que la diminution des taux de cholestérol total et LDL observée chez les patients diabétiques déjà traités par statine chez lesquels un traitement par ézétimibe 10 mg est ajouté est supérieure à celle notée chez les personnes non diabétiques hypercholestérolémiques (24-26). L'étude VYTAL, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 hypercholestérolémiques, avait déjà montré que la combinaison ézétimibe 10 mg - simvastatine 20 mg diminue davantage les taux de cholestérol total, LDL et non-HDL que l'atorvastatine 10 mg et cet avantage persiste si l'on compare les effets de l'association ézétimibe 10 mg - simvastatine 40 mg avec ceux de l'atorvastatine 40 mg (25). Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études (26, 27). Ainsi, chez des patients diabétiques de

type 2, le transfert de l'atorvastatine 10 mg vers l'atorvastatine 20 mg n'entraîne qu'une diminution du taux de cholestérol LDL de 8,5 % alors que la réduction atteint 26,2 % en cas de passage à la combinaison ézétimibe 10 mg – simvastatine 20 mg et 30,1 % avec l'association ézétimibe 10 mg – simvastatine 40 mg (27). La combinaison se révèle efficace et bien tolérée chez tous les patients diabétiques de type 2. C'est également le cas chez ceux traités par les thiazolidinediones (glitazones), capables elles-mêmes de modifier le profil lipidique et présentées lors de leur commercialisation comme des médicaments anti-diabétiques oraux capables de réduire le risque d'événements cardio-vasculaires (28). Enfin, il n'est pas sans intérêt, d'un point de vue clinique, que les résultats observés dans les essais contrôlés se vérifient dans les conditions de vie réelle, comme démontré dans deux grandes cohortes allemandes de près de 20.000 patients chacune, dont de nombreux patients diabétiques de type 2 (29).

La récente étude IN-CROSS a comparé, chez des patients à haut risque gardant des taux de cholestérol LDL élevés malgré un traitement par statine, les effets sur le profil lipidique d'une combinaison ézétimibe 10 mg – simvastatine 20 mg et d'une monothérapie par rosuvastatine 10 mg (30). De façon globale, les réductions ont été plus importantes avec la combinaison qu'avec la statine seule. Dans une analyse *post-hoc* de cette étude IN-CROSS, le transfert vers une combinaison ézétimibe-simvastatine, plutôt que vers la rosuvastatine 10 mg, entraîne des réductions encore plus marquées des concentrations de cholestérol LDL, de cholestérol total, de cholestérol non-HDL et de l'apoprotéine B chez les patients diabétiques de type 2 par comparaison à ce qui est observé chez les patients non diabétiques (31). A titre d'exemple, la différence entre les deux traitements atteint 18,8 % chez les patients diabétiques alors qu'elle n'est que de 8,4 % chez les personnes non diabétiques pour ce qui concerne la diminution des taux de cholestérol LDL ( $p < 0,001$ ).

#### **EFFETS SUR LES SOUS-FRACTIONS DE LDL CHOLESTÉROL**

Il est certes important d'abaisser la concentration de cholestérol LDL, mais il apparaît qu'il est sans doute crucial de modifier également les sous-fractions de lipoprotéines LDL dans un sens favorable, à savoir diminuer la proportion relative de LDL petites et denses connues pour être les plus athérogènes (32). Aussi, tous les médicaments hypolipémiants ont-ils été

analysés pour leur capacité à exercer une activité favorable de ce point de vue (33). Il s'agit sans doute là d'un objectif prioritaire chez les patients diabétiques de type 2 dont la dyslipidémie athérogène comprend précisément une plus forte proportion de LDL petites et denses (34). Dans une analyse *post-hoc* de l'étude VYTAL déjà citée et comprenant plus de 1.000 patients diabétiques de type 2 hypercholestérolémiques, la combinaison ézétimibe-simvastatine a été comparée à l'atorvastatine dans ses effets sur les sous-classes de lipoprotéines (35). L'association fixe se révèle plus puissante pour réduire les différentes sous-classes de LDL (LDL1, LDL2, LDL3), d'IDL, de VLDL et de cholestérol-*remnants* par comparaison avec l'atorvastatine seule ( $p < 0,01$ ). De même, les améliorations dans la sous-classe HDL3 ont été plus marquées avec la combinaison ézétimibe-simvastatine qu'avec l'atorvastatine. Par contre, les changements dans les concentrations de LDL4 et dans les *patterns* A et B des sous-classes de LDL ont été comparables avec les deux traitements. D'une façon générale, les différences entre les deux traitements ont été observées que les patients aient des taux de triglycérides  $< 200$  ou  $> 200$  mg/dl. Il est à noter, cependant, que la proportion des lipoprotéines LDL avec un *pattern B* a été abaissée de façon plus marquée chez les patients avec hypertriglycéridémie et ce, avec les deux types de traitement hypocholestérolémiant. Les conséquences cliniques potentielles de ces observations méritent des études complémentaires.

#### **EFFETS SUR L'HYPERLIPIDÉMIE POST-PRANDIALE ET LA SITOSTÉROLÉMIE**

L'hyperlipidémie post-prandiale joue un rôle athérogène et est exacerbée chez le patient, avec un diabète de type 2, surtout mal équilibré (36). L'hyperlipidémie post-prandiale peut résulter d'une augmentation de la synthèse de particules de chylomicrons et/ou d'une diminution de la clairance plasmatique. Il a été démontré que les patients diabétiques de type 2 présentent une altération importante de l'expression de gènes intestinaux qui régulent l'absorption de cholestérol et la synthèse de chylomicrons (18). L'analyse comparative des taux de mRNA dans des biopsies duodénales a montré que les patients diabétiques de type 2 ont des niveaux d'expression plus élevés pour la NPC1L1, plus bas pour les protéines ABC G5 et ABC G8, et plus importants pour la MTTP («Microsomal Triglyceride Transfer Protein») par comparaison à ceux de sujets non diabétiques (Fig. 1). Or, la même étude a trouvé une corrélation forte entre l'ex-

pression de mRNA de la MTTP et les triglycérides des chylomicrons. Elle a également montré, chez le patient diabétique de type 2, des altérations dans la composition des chylomicrons en période post-prandiale, qui peuvent contribuer à un statut pro-athérogène. Les altérations des protéines intestinales régulant l'absorption du cholestérol et la formation de chylomicrons représentent donc une cible thérapeutique potentielle de façon à diminuer le risque pro-athérogène en phase post-prandiale, notamment en présence d'un diabète de type 2 (18).

Les stérols (en particulier le sitostérol) sont connus pour pouvoir exercer un effet athérogène et l'ézétimibe est capable de diminuer leur absorption intestinale (37). Il a été montré, dans une étude pilote, que les patients diabétiques de type 2 présentent une élévation plus marquée de la concentration de sitostérol dans les chylomicrons après l'addition de 2,5 g/jour de sitostérol dans l'alimentation par comparaison à des sujets non diabétiques (38). Ce travail suggère que cette différence pourrait résulter d'une augmentation de la NPC1L1 au niveau intestinal, augmentation associée à une diminution de l'expression des protéines ABC G5 et G8 déjà citées. En effet, la NPC1L1 favorise l'absorption intestinale des stérols tandis que les protéines ABC G5 et G8 interviennent dans la régulation de l'homéostasie du cholestérol en excréant une partie du cholestérol et la grande majorité des phytostérols de l'entérocyte vers la lumière intestinale. Ces observations, qui méritent d'être confirmées, pourraient représenter un argument supplémentaire pour la prescription d'ézétimibe dans la population diabétique de type 2

#### EFFETS SUR L'ATHÉROSCLÉROSE CAROTIDIENNE

L'étude SANDS («Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study») a étudié les effets de deux stratégies hypocholestérolémiantes, l'une agressive (objectif d'un taux de LDL < 70 mg/dl), l'autre standard (LDL < 100 mg/dl), sur l'athérosclérose carotidienne débutante évaluée par la mesure de l'«Intima Media Thickness» (IMT). Le suivi moyen de cet essai ouvert a été de 36 mois chez quelque 500 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 40 ans, sans antécédents cardio-vasculaires et avec des valeurs basales de LDL > 100 mg/dl (39). L'étude a montré qu'une baisse modérée de la cholestérolémie ne permet pas d'éviter la progression de l'IMT, au contraire de la réduction drastique de la cholestérolémie capable d'entraîner une régression de l'IMT. Une sous-analyse récente a comparé

l'impact sur ce paramètre des modalités pharmacologiques pour atteindre les valeurs cibles de cholestérol LDL, statine seule *versus* statine plus ézétimibe (40). Il apparaît que la régression de l'athérosclérose carotidienne est d'amplitude comparable, que la diminution de la cholestérolémie soit obtenue par une dose élevée de statine ou par une combinaison ézétimibe-statine.

Le fait de savoir si l'ajout d'ézétimibe à un traitement agressif par statine est susceptible de réduire l'incidence d'événements cardio-vasculaires, en particulier chez les patients diabétiques de type 2, reste une question ouverte dont la réponse viendra sans doute des études prospectives en cours comme l'étude IMPROVE-IT («IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial») (41). Cette étude va suivre 18.000 patients dans les suites d'un syndrome coronarien aigu et comparer les effets de la combinaison ézétimibe 10 mg – simvastatine 40 mg *versus* la simvastatine 40 mg seule, dose augmentée éventuellement à 80 mg en cas de persistance d'un taux de LDL trop élevé. Le critère d'évaluation primaire est composite et comprend la survenue d'un premier événement consistant en décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus non mortel, hospitalisation pour angor instable et procédure de revascularisation coronaire. Compte tenu de l'importance du diabète dans la pathologie coronaire, il ne fait aucun doute que cette étude comportera un nombre considérable de patients diabétiques de type 2. Les résultats sont attendus avec impatience, mais l'étude a dû être prolongée pour garantir un nombre suffisant d'événements cliniques et une puissance statistique permettant des conclusions avec un degré de certitude acceptable.

#### EFFETS SUR LE PROFIL DE SÉCURITÉ

La tolérance et la sécurité des médicaments hypolipémiants ont, depuis toujours, soulevé suspicion et controverse, ainsi que cela a été discuté récemment, à titre exemplatif, à propos de l'ézétimibe (42). C'est aussi le cas avec les statines, en particulier si des doses élevées doivent être utilisées pour atteindre les cibles thérapeutiques de plus en plus basses imposées par les recommandations. De ce point de vue, ainsi que nous l'avons déjà discuté précédemment, l'ajout de l'ézétimibe à une dose sous-maximale de statine permet d'obtenir le même effet hypocholestérolémiant, voire un effet supérieur, qu'avec une dose maximale de statine et ce, avec un moindre risque d'effets indésirables dose-dépendants. Une étude récente a montré un bon profil de tolérance de la combinaison ézétimibe

10 mg – simvastatine 10 mg chez des patients diabétiques de type 2 intolérants aux statines, de la même façon que chez les personnes non diabétiques; l'explication réside sans doute dans la très faible dose de statine dans l'association utilisée dans cette étude (43). Par ailleurs, les statines peuvent réduire la synthèse de stéroïdes comme l'a montré récemment une étude réalisée chez des patients diabétiques de type 2 (44). Dans cet essai clinique en ordre croisé, l'atorvastatine, à la dose maximale de 80 mg, réduit les concentrations de tous les stéroïdes, y compris du cortisol plasmatique. Par contre, la combinaison ézétimibe 10 mg – atorvastatine 10 mg ne modifie pas significativement les taux de cortisol. Les répercussions cliniques éventuelles de ces modifications biologiques sont mal connues. D'une façon générale, le profil de tolérance de l'ézétimibe peut être considéré comme excellent, que ce soit chez le patient diabétique ou non diabétique (45).

## CONCLUSION

Si les statines sont incontournables chez les patients diabétiques de type 2, force est de constater qu'il existe une grande hétérogénéité interindividuelle en ce qui concerne la réduction des taux de cholestérol total et LDL obtenue sous ce traitement et que nombre de patients sont, en fait, d'assez médiocres répondeurs à une monothérapie par statine. L'ézétimibe, par son mécanisme d'action spécifique, représente une opportunité dans le traitement de la dyslipidémie du patient diabétique, en particulier de type 2, en cas de réponse insuffisante à une statine. En effet, le diabète et l'hyperglycémie qui le caractérise modifient l'absorption intestinale du cholestérol et des chylomicrons. Par ailleurs, la dyslipidémie du patient diabétique est particulièrement athérogène en raison de la présence en quantité accrue de LDL petites et denses et d'une augmentation du taux de cholestérol non-HDL, paramètres également influencés de façon favorable grâce à l'ajout d'ézétimibe au traitement de base par statine. Une analyse pharmacoéconomique exhaustive récente (46) considère les patients diabétiques comme une population chez laquelle l'administration d'ézétimibe est dotée d'un rendement particulièrement élevé, notamment parce qu'il s'agit d'un groupe à très haut risque auquel il convient d'offrir la meilleure protection cardio-vasculaire possible (1-3).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
2. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
3. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
4. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al.— The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008, **102** (10 Suppl), 1K-34K et *Diab Vasc Dis Res*, 2008, **5**, 319-335.
5. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
6. Davidson MH.— Combination lipid-lowering therapy in diabetes. *Curr Diab Rep*, 2003, **3**, 263-268.
7. Worz CR, Bottorff M.— Treating dyslipidemic patients with lipid-modifying and combination therapies. *Pharmacotherapy*, 2003, **23**, 625-637.
8. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y.— Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes : therapeutic options beyond statins. *Cardiovasc Diabetol*, 2006, **5**, 20.
9. Ducobu J, Scheen AJ, Legat P, et al.— Place des fibrates dans le traitement de patients avec une dyslipidémie athérogène. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 512-518.
10. Belsey J, de Lusignan S, van Vlymen J, et al.— Reducing coronary risk by raising HDL-cholesterol: risk modelling the addition of nicotinic acid to existing therapy. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 2703-2709.
11. 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.
12. Scheen AJ.— Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 246-250.
13. Scheen AJ, Radermecker RP.— Combinaison fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 585-590.
14. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al.— Niemann-Pick C1 like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004, **303**, 1201-1204.
15. Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
16. Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, et al.— Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy; a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. *J Lipid Res*, 2009, Oct 14 [Epub ahead of print].
17. van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al.— Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res*, 2009, **50**, 730-739.

18. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH.— Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia*, 2006, **49**, 1008-1016.
19. Ravid Z, Bendayan N, Delvin E, et al.— Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, **295**, G873-885.
20. Gylling H, Miettinen TA.— Cholesterol absorption : influence of body weight and the role of plant sterols. *Curr Atherosclerosis Rep*, 2005, **7**, 466-471.
21. Steinmetz A.— Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes : the case for early intervention. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, **24**, 286-293.
22. Tomkin GH.— Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, **31**, S241-S248.
23. Stroup JS, Kane MP, Busch RS.— The antilipidemic effects of ezetimibe in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2958-2959.
24. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al.— Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*, 2004, **20**, 1437-1445.
25. 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.
26. Denke M, Pearson T, McBride P, et al.— Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*, 2006, **3**, 93-102.
27. Constance C, Westphal S, Chung N, et al.— Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**, 575-584.
28. Gaudiani ML, Lewin A, Meneghini L, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*, 2005, **7**, 88-97.
29. Hildemann SK, Barho C, Karmann B, et al.— Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinical practice. *Curr Med Res Opin*, 2007, **23**, 713-719.
30. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al.— Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract*, 2009, **63**, 547-559.
31. Vaverkova H, Farnier M, Aversa M, et al.— Lipid-altering efficacy of ezetimibe-simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes (abstract). *Diabetologia*, 2009, **52**, S279.
32. Gazi IF, Tsimihodimos V, Tselepis AD, et al.— Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles. *Expert Opin Biol Ther*, 2007, **7**, 53-72.
33. Rizzo M, Rini GB, Berneis K.— Effects of statins, fibrates, rosuvastatin, and ezetimibe beyond cholesterol: the modulation of LDL size and subclasses in high-risk patients. *Adv Ther*, 2007, **24**, 575-582.
34. Rizzo M, Rini GB, Berneis K.— The clinical relevance of LDL size and subclasses modulation in patients with type-2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, **115**, 477-482.
35. Tomassini JE, Mazzone T, Goldberg RB, et al.— Effect of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 855-864.
36. Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, Koulouris S.— Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*, 2008, **126**, 3-12.
37. 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.
38. Lally SE, Owens D, Tomkin GH.— Sitosterol and cholesterol in chylomicrons of type 2 diabetic and non-diabetic subjects: the relationship with ATP binding cassette proteins G5 and G8 and Niemann-Pick C1-like 1 mRNA. *Diabetologia*, 2007, **50**, 217-219.
39. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al.— Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*, 2008, **299**, 1678-1689.
40. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al.— Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **52**, 2198-2205.
41. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al.— Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2008, **156**, 826-832.
42. Califf RM, Harrington RA, Blazing MA.— Premature release of data from clinical trials of ezetimibe. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 712-717.
43. Derosa G, D'Angelo A, Franzetti IG, et al.— Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin association on non-diabetic and diabetic patients with polygenic hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia and previously intolerant to standard statin treatment. *J Clin Pharm Ther*, 2009, **34**, 267-276.
44. Kanat M, Serin E, Tunckale A, et al.— Multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with type 2 diabetes (MODEST Study). *J Endocrinol Invest*, 2009, Sept 11 [Epub ahead of print].
45. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS.— Ezetimibe-associated adverse effects : what the clinician needs to know. *Int J Cardiol*, 2008, **62**, 88-96.
46. Ara R, Tumor I, Pandor A, et al.— Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2008, **12**, 1-212.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.