

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN LIPIDOLOGIE

AJ. SCHEEN (1), R. RADERMECKER (2), J. DE FLINES (3), J. DUCOBU (4)

RÉSUMÉ : La lipidologie clinique a gagné sa reconnaissance suite aux nombreux essais thérapeutiques qui ont été publiés depuis la parution de l'étude 4S avec la simvastatine en 1994. Depuis lors, la classe des statines a pleinement confirmé ses promesses et est devenue incontournable dans la lutte contre les maladies cardio-vasculaires. La dernière décennie a été dominée par deux démonstrations à première vue antinomiques : 1) plus le traitement pharmacologique abaisse la cholestérolémie, plus le risque cardio-vasculaire est diminué, ce qui plaide pour le recours à des traitements hypocholestérolémiants très efficaces ; et 2) la protection cardio-vasculaire offerte par les statines est présente quelle que soit la cholestérolémie de départ, ce qui suggère l'existence d'effets protecteurs pléiotropes des statines. Le corollaire est que le traitement par statine doit être instauré et intensifié en fonction du profil de risque de l'individu plutôt que du niveau de sa cholestérolémie *stricto sensu*. Le traitement par statine peut être complété par l'ajout d'ézétimibe si le taux de LDL reste au-dessus des valeurs cibles ou par l'ajout de fénofibrate si le taux de triglycérides est élevé et/ou le taux de cholestérol HDL abaissé. De nouvelles stratégies visant à améliorer encore davantage le profil lipidique, en ciblant notamment l'hypo-HDL-émie, sont actuellement en développement.

MOTS-CLÉS : Athérosclérose - Cholestérol - Ezétimibe - Fénofibrate - Statine

RECENT TREATMENT PERSPECTIVES IN LIPIDOLOGY

SUMMARY : Clinical lipidology has gained its recognition with the publication of numerous clinical trials since the 4S study in 1994. Since that time statins have fully confirmed their promises and play now a crucial role in the battle against cardiovascular diseases. The last decade has been dominated by two demonstrations that apparently are discordant : 1) the lower the cholesterol level with the pharmacological intervention, the lower the risk of cardiovascular complications, arguing for the use of very efficacious cholesterol-lowering therapies; and 2) the cardiovascular protection provided by statins is present whatever the baseline cholesterol level, supporting the concept of pleiotropic effects of statins. As a consequence, statin treatment should be prescribed and intensified according to the high individual cardiovascular risk rather than because of the cholesterol level *stricto sensu*. Statin therapy should be completed by the addition of ezetimibe when LDL cholesterol level remains above target values or by the addition of fenofibrate when triglyceride levels are high and/or HDL cholesterol level is low. New pharmacological approaches aiming at further improving lipid profile, especially by targeting low HDL cholesterol levels, are currently in clinical development.

KEYWORDS : Atherosclerosis - Cholesterol - Ezetimibe - Fenofibrate - Statin

INTRODUCTION

L'athérosclérose reste la première cause de maladies dans les pays industrialisés et est responsable de la plupart des infarctus aigus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de diverses autres complications vasculaires (1). Elle est accélérée par divers facteurs de risque dont les dyslipidémies figurent parmi les principaux, en particulier l'augmentation des taux de cholestérol LDL et l'abaissement des taux de cholestérol HDL (2). Même si la relevance clinique de l'hypothèse cholestérol a été longtemps contestée, force est de reconnaître que les grandes études épidémiologiques et, plus encore, les nombreux essais interventionnels, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire, ont apporté les éléments de preuve indispensables, mais aussi indéniables, en faveur de ce concept physiopathologique et de son application thérapeutique (3). Les études prospectives ont fait appel à divers critères de jugement, basés non seulement sur la biologie et

l'imagerie médicale, mais surtout sur la clinique, avec le recours à des critères composites, combinant de façon variable des événements vasculaires coronariens, cérébraux et périphériques (4). Les progrès de la médecine factuelle dans le domaine de la lipidologie se sont concrétisés dans les «Recommandations pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies» éditées par le Belgian Lipid Club (5), dont la 4^{ème} édition, parue en 2004, comporte 72 pages (6), soit 4,5 fois plus que la première édition de 1991. Cette progression témoigne de l'engouement médical pour cette problématique.

Nous avons publié en 1996, dans le précédent numéro consacré aux Actualités thérapeutiques de la revue, un article présentant la désormais célèbre classe des statines et ce, deux années à peine après le premier essai clinique randomisé (étude 4S) démontrant que la simvastatine était capable de diminuer la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale chez des patients hypercholestérolémiques coronariens avérés (7). Assurément, cette étude pivot a constitué un véritable tournant dans notre lutte contre les maladies cardio-vasculaires et donné à la lipidologie ses lettres de noblesse. Le présent article a pour but de faire la synthèse des principales avancées dans le domaine du traitement des dyslipidémies au cours de la dernière décennie et, ce, au travers des grands essais cliniques qui ont

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Assistante, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman. (4) Professeur, Université de Mons et Université Libre de Bruxelles, Chef de Service de Médecine, CHU Tivoli, La Louvière.

été publiés durant cette période et dont beaucoup ont déjà fait l'objet d'une présentation détaillée dans la rubrique «L'étude clinique du mois» de la revue.

DÉMONSTRATION DU BÉNÉFICE DES STATINES INDÉPENDAMMENT DE LA CHOLESTÉROLÉMIE

Comme le cholestérol est considéré, non seulement comme un marqueur, mais aussi comme un facteur de risque cardio-vasculaire, il paraissait logique qu'un abaissement de la cholestérolémie conduise à une diminution du risque (2). Cet effet a été démontré à de multiples occasions avec les statines, comme cela a été synthétisé dans une méta-analyse récente (3). La découverte fondamentale que les statines exerçaient un effet aussi bénéfique, en termes de réduction relative du risque d'accidents cardio-vasculaires, que le niveau de cholestérolémie à l'entrée dans l'étude soit très élevé, modérément accru ou même jugé acceptable, a profondément modifié le concept de prévention. La première étude à avoir apporté cette démonstration de façon indubitable, grâce à une sous-analyse conçue *a priori*, est le célèbre essai «Heart Protection Study» (HPS) avec la simvastatine 40 mg (8). Cette observation capitale a renforcé l'hypothèse selon laquelle les statines pourraient exercer des effets pléiotropiques. Ceux-ci seraient capables de protéger le patient contre la survenue d'accidents cardio-vasculaires, par exemple en stabilisant la plaque par une diminution de l'inflammation locale et/ou en corrigeant partiellement la dysfonction endothéliale, sans que cette protection ne soit directement liée à la cholestérolémie de départ (9). La conséquence logique, qui a radicalement modifié la pratique clinique, devenait que la prescription d'une statine devait se décider sur le profil de risque coronarien ou cardio-vasculaire de l'individu et non plus sur son seul taux de cholestérolémie (10). Ainsi, tout patient à haut risque, en raison d'antécédents vasculaires (prévention dite secondaire), d'un diabète de type 2 ou d'un cumul de facteurs de risque (prévention dite primaire), apprécié par l'équation de Framingham (11) ou par le calcul de SCORE (11, 12), devrait recevoir une statine.

DÉMONSTRATION DES EFFETS FAVORABLES DE FORTES DOSES DE STATINE

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont clairement démontré que plus les taux de cholestérol total et, LDL sont bas, plus les niveaux de prévalence et d'incidence des accidents cardio-vasculaires sont réduits (2). Il n'était cependant pas connu jusqu'à quel niveau

de cholestérolémie cette relation pouvait être confirmée. La réponse a été apportée récemment avec la planification, la réalisation et la publication de quelques études cliniques spécifiquement conçues dans ce but et ayant recours à de fortes doses de statine par comparaison à un traitement plus usuel.

Tout d'abord, des études de régression de l'athérome coronarien, évalué par la technique remarquable de l'ultrasonographie intra-coronaire (IVUS), ont démontré la possibilité, non seulement d'enrayer la progression, mais aussi de favoriser la régression du volume des athéromes. Ce fut le cas avec l'atorvastatine 80 mg dans l'étude REVERSAL (13) et, de façon encore plus spectaculaire, avec la rosuvastatine 40 mg dans l'étude ASTEROID (14). Pour atteindre cet objectif, il faut abaisser les taux de cholestérol LDL en dessous de 70-75 mg/dl.

Ensuite, des études cliniques ont montré que l'administration d'une dose d'atorvastatine de 80 mg (abaissant le taux de cholestérol LDL aux environs de 70 mg/dl) améliore le pronostic des patients par comparaison avec un traitement standard faisant appel à une dose moins importante d'une statine (amenant la cholestérolémie LDL aux environs de 100-110 mg/dl). Cette supériorité de l'atorvastatine 80 mg a été démontrée, dans les mois suivant un accident coronarien aigu, en comparaison avec la pravastatine 40 mg dans l'étude PROVE-IT (13) et chez des patients avec une coronaropathie stable, en comparaison avec l'atorvastatine 10 mg dans l'étude TNT (15) et avec la simvastatine 20-40 mg dans l'étude IDEAL (16).

Enfin, les statines se sont révélées efficaces, non seulement pour protéger le patient coronarien, en diminuant le risque de récurrence d'infarctus et la mortalité coronarienne, mais aussi en réduisant l'incidence des accidents cérébro-vasculaires. Si les statines sont bonnes pour le cœur, elles le sont aussi pour le cerveau (17) ! L'étude SPARCL a démontré que l'atorvastatine, à raison de 80 mg par jour, diminue significativement les récurrences d'accidents cérébro-vasculaires, notamment ischémiques, chez les patients non coronariens connus, mais ayant présenté un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire dans les 6 derniers mois (18). Enfin, l'étude METEOR a révélé, tout récemment, que la rosuvastatine, à la dose maximale de 40 mg/jour, abaissant le taux de cholestérol LDL de 155 à 78 mg/dl, empêche la progression (sans toutefois induire de régression significative) de l'épaisseur intima-media de la carotide chez des sujets d'âge moyen avec une évidence d'athérosclérose carotidienne sub-

clinique; il s'agissait de patients avec un score de risque coronarien relativement bas (< 10 % à 10 ans selon l'équation de Framingham) (19).

Ces études cliniques supportent donc le concept «the lower, the better» et ont fourni les preuves en faveur d'un abaissement des valeurs cibles de LDL cholestérol en dessous de 70-75 mg/dl chez les personnes à très haut risque vasculaire.

EFFICACITÉ DES STATINES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Le patient diabétique, notamment de type 2, est à haut risque cardio-vasculaire et doit bénéficier d'une prise en charge multi-risques (20). Celle-ci inclut la correction de toute dyslipidémie qui, souvent, comprend une cholestérolémie modérément élevée, un taux de cholestérol HDL abaissé et une hypertriglycéridémie (21). Les statines ont apporté la preuve de leur remarquable efficacité dans cette population particulière, même chez les personnes dont la cholestérolémie de départ était considérée, jusqu'il y a peu encore, comme «normale».

La première grande étude à avoir démontré l'efficacité d'une statine dans la population diabétique est l'étude HPS, déjà mentionnée, qui avait recruté plus de 6.000 patients diabétiques parmi les quelque 20.000 sujets enrôlés dans l'essai (7). La simvastatine 40 mg/jour a permis de réduire de 25 %, comme dans la population non diabétique, l'incidence d'accidents cardio-vasculaires chez les patients diabétiques, en grande majorité de type 2. Cet effet a été confirmé, de façon encore plus spectaculaire, avec l'atorvastatine 10 mg dans l'étude CARDS, la première étude spécifiquement et exclusivement centrée sur la population diabétique (22). Par rapport à un placebo, les événements ont diminué de 37 % sous atorvastatine 10 mg, avec une différence apparaissant très tôt entre les deux courbes actuarielles, ce qui a même justifié l'arrêt prématuré de l'essai (22). Au vu des résultats concordants et remarquables de ces deux études HPS et CARDS, la prescription systématique d'une statine chez tout patient diabétique de type 2 à risque cardio-vasculaire accru est devenue une recommandation officielle, d'autant plus que l'effet protecteur observé est indépendant du niveau de la cholestérolémie avant traitement. L'objectif est d'abaisser le taux de cholestérol total en dessous de 175 mg/dl et celui de cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dl (12, 20).

BÉNÉFICES ESCOMPTÉS D'UNE ASSOCIATION STATINE-ÉZÉTIMIBE

Outre le recours à des statines à doses élevées, une autre solution pour atteindre le but de réduire au plus bas les niveaux du cholestérol total et LDL est de faire appel à une combinaison de médicaments avec une action complémentaire synergique. Il est de mieux en mieux connu qu'il existe une balance entre la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du cholestérol (23). Si les statines bloquent la synthèse de cholestérol dans les hépatocytes, en inhibant l'enzyme HMG-CoA-réductase, elles ont tendance à accroître l'absorption intestinale des stérols (cholestérol et phytostérols). A l'inverse, l'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale des stérols, a tendance à augmenter la synthèse endogène de cholestérol. Il existe donc un rationnel fort pour l'utilisation d'une combinaison d'une statine et d'ézétimibe, dans le but d'obtenir un effet synergique et de pouvoir abaisser au maximum les concentrations plasmatiques de cholestérol total et LDL (23). La combinaison s'avère plus efficace en terme d'abaissement de la cholestérolémie que le doublement de la dose d'une statine, quelle qu'elle soit. Par ailleurs, l'ézétimibe abaisse les concentrations circulantes de phytostérols potentiellement athérogènes (23). Ces effets remarquables sur le plan biologique doivent maintenant être confirmés dans des études cliniques démontrant une réduction des événements cardio-vasculaires avec l'association statine-ézétimibe (4).

QUELLE PLACE POUR LE FÉNOFIBRATE À CÔTÉ DES STATINES ?

Si la médecine factuelle supporte pleinement la prescription de statines (3), force est de reconnaître que les fibrates sont utilisés depuis plus de 30 ans en clinique sans que l'on ait de preuves péremptoires de leur efficacité en termes de réduction du risque cardio-vasculaire (21). En effet, les études les plus convaincantes, en prévention primaire (Helsinki Heart Study) et en prévention secondaire (VA-HIT), concernent le gemfibrozil, un fibrate non commercialisé en Belgique; ce fibrate a, par ailleurs, été incriminé dans la genèse de manifestations indésirables graves (notamment en association avec la céri-vastatine, en raison de son effet inhibiteur sur l'isoforme CYP2C8 du cytochrome P450). La grande étude prospective FIELD, évaluant le fénofibrate chez le patient diabétique de type 2, était donc attendue avec le plus grand intérêt. Les résultats publiés en 2005 sont, en fait, mitigés et ont animé de vives discussions (24). Le cri-

tère d'évaluation primaire (morbidité et mortalité coronariennes) n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, sauf après correction pour une plus grande utilisation de statine dans le groupe placebo que dans le groupe fénofibrate (analyse qui, fait important, avait été préspecifiée lors de la planification de l'étude) (4). Par contre, le critère secondaire (morbidité et mortalité cardio-vasculaires) était significativement amélioré sous fénofibrate. Cependant, une étude de sous-populations a montré que le fénofibrate n'apporte pas de protection en prévention secondaire, mais bien en prévention primaire, pour des raisons qui n'apparaissent pas clairement. Dans cette étude FIELD, l'élévation du taux de cholestérol HDL sous fénofibrate s'est révélée moins forte qu'escompté au vu des résultats d'autres études, ce qui pourrait aussi avoir contribué à atténuer l'effet protecteur observé. Enfin, le traitement par fénofibrate a été associé à une réduction inattendue de l'incidence de rétinopathie diabétique nécessitant un traitement par laser. Le message de l'étude FIELD est que le fénofibrate ne doit pas être considéré comme un traitement de première intention chez le patient diabétique de type 2, mais qu'il peut être envisagé, en prévention primaire, en association avec une statine, en particulier chez les sujets avec taux de cholestérol HDL abaissé et hypertriglycéridémie (21).

QUELLES NOUVEAUTÉS PHARMACOLOGIQUES ATTENDUES ?

Les progrès de la pharmacologie ont fait que le corps médical est désormais très bien armé pour contrôler le cholestérol total et le LDL. Par contre, l'efficacité des traitements disponibles pour accroître le taux de cholestérol HDL reste relativement décevante alors que de nombreuses études épidémiologiques ont montré que ce paramètre est hautement prédictif de la survenue de maladies cardio-vasculaires (24). Les mécanismes par lesquels le HDL fournit une protection contre les conséquences de l'athérosclérose ont été investigués au cours de ces dernières années: le HDL protège, d'une part, la paroi artérielle de l'athérogenèse par ses effets anti-inflammatoires et anti-oxydants et, d'autre part, améliore le retour du cholestérol de la périphérie vers le foie (25). Brown a élaboré une formule, issue de la plupart des études disponibles, qui permet de prédire que «le risque cardio-vasculaire est réduit de 1% pour chaque réduction de 1% du LDL et d'au moins 1% pour chaque augmentation de 1% du HDL» (26). Ces effets *via* le LDL et le HDL sont indépendants et additifs.

Les stratégies pour accroître le taux et la fonction du HDL visent à trouver de nouveaux moyens thérapeutiques en dehors des médicaments classiques (statines et fibrates). Les approches thérapeutiques visant à élever le taux du HDL comprennent la stimulation de la synthèse de l'Apo A1 (protéine structurelle du HDL), l'accroissement de la charge lipidique de l'Apo A1 dans les cellules périphériques, l'augmentation de l'efflux de cholestérol au départ des cellules spumeuses et l'inhibition de la CETP («Cholesterol Ester Transfert Protein») qui accroît la concentration du HDL cholestérol (25, 27).

- L'inhibition de la CETP peut être réalisée par le torcétrapib qui accroît remarquablement le HDL et réduit les triglycérides. Malheureusement, cette molécule prometteuse vient d'être retirée des essais cliniques en raison de manifestations indésirables inattendues.

- L'acide nicotinique a aussi des effets importants sur le taux de HDL par l'inhibition de la CETP. De plus, il a un impact favorable sur les autres lipoprotéines, y compris la Lp(a). Hélas, son utilisation est rendue difficile par ses effets secondaires (flush), dont l'importance peut cependant être réduite par de nouvelles formes galéniques.

- L'utilisation de perfusions d'Apo A1 (et notamment de l'Apo A1 Milano) fournit une approche très innovante. Dans l'étude REVERSAL, 5 perfusions d'Apo A1 (au rythme d'une fois par semaine) ont réduit de 4,2% le volume des plaques, mesuré par ultrasons intra-coronaires (IVUS), chez des patients coronariens aigus.

Enfin, l'administration intraveineuse de petits peptides qui miment l'Apo A1 favorise l'efflux de cholestérol et exerce les effets anti-inflammatoires protecteurs du HDL. Des formes orales sont en voie de développement (27).

CONCLUSION

La lipologie clinique a acquis une notoriété indéniable au cours de la dernière décennie, surtout grâce à l'impulsion apportée par les statines. Il est rare qu'une classe pharmacologique ait accumulé autant de preuves en sa faveur en aussi peu de temps. Plus intéressant encore, les enseignements fournis par les études cliniques avec les statines ont abouti à modifier fondamentalement les concepts de prise en charge optimale du patient à risque cardio-vasculaire (5, 6, 11, 12). Cependant, le risque résiduel sous statine reste élevé, dans bien des cas, ce qui doit plaider pour une intensification du traitement hypocholestérolémiant, pour une prise en charge

multifactorielle agressive, comme chez le patient diabétique de type 2 (20), et pour la recherche de nouvelles stratégies complémentaires visant à améliorer encore davantage le profil lipidique, en particulier par une augmentation des taux du HDL cholestérol (25, 27).

BIBLIOGRAPHIE

- Kulbertus H, Van Mieghem W (Eds).— Athérosclérose Athéromatose. *Transmed Medical Communications*, Lubbeek, Belgium, 2006 : 376 pages.
- 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.
- 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.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
- Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
- Ducobu J (Ed), au nom du Belgian Lipid Club.— *Recommandations pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies*. 4^{ème} édition, 2004, 72 pages.
- Scheen AJ.— Les statines. Du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
- Kulbertus H, Scheen AJ.— La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
- 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.
- De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172, *Rev Med Brux*, 2005, **26**, 77-87 et *J Pharm Belg*, 2005, **60**, 41-50.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— "REVERSAL" et "PROVE-IT" : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sadot B, Hans G, Bottin P, Moonen G.— Des statines pour le cerveau ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 621-627.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators.— High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med*, 2006, **355**, 549-559.
- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. for the METEOR Study Group.— Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA*, 2007, **297**, 1344-1353.
- Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Diabetes (EASD). - Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
- Ducobu J.— Dyslipidémie et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 578-585.
- Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
- Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
- Radermecker RP, Scheen AJ.— L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fénofibrate chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 957-961.
- Brewer HB.— Focus on high-density lipoproteins in reducing cardiovascular risk. *Am Heart J*, 2004, **148**, 514-518.
- Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ.— Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations : a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*, 2006, **17**, 631-636.
- Kontush A, Chapman MJ.— Functionally defective high-density lipoprotein : a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*, 2006, **58**, 342-374.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.