



P. DURIEZ  
Département de Pharmacologie,  
Université de Lille, LILLE.

## Objectifs de LDL à 0,7 g/L : pour quel coronarien ?

**Des études ont démontré le bénéfice d'une réduction du LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L chez certains patients à très haut risque en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.**

**L'emploi de fortes doses de statines (par rapport aux doses conventionnelles) pendant les deux ans qui suivent un syndrome coronarien aigu réduit essentiellement la mortalité totale et le nombre de revascularisations, mais pas le nombre d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Chez les patients coronariens stables, le bénéfice sur 5 ans porte sur la baisse du nombre d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, et sur la diminution des revascularisations, mais non sur la mortalité totale ou les ré-hospitalisations.**

**D'un point de vue pratique, il convient de s'en tenir aux recommandations de l'AFSSAPS, mais le louable "Primum non nocere" ne doit pas conduire à sous-utiliser de façon irrationnelle ces médicaments (sous dosage ou non prescription) sous peine de risquer de ne pas sauver un nombre important de patients, sous prétexte d'éviter un risque minime.**

**D**es études ont montré que l'utilisation dès la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et chez des coronariens stabilisés de fortes doses de statines destinées à baisser le LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L diminuait davantage le risque cardiovasculaire que les traitements conventionnels employant des doses moyennes de statines capables de diminuer le LDL-cholestérol aux environs de 1,0 g/L [1-4]. Ces résultats ont conduit à proposer de diminuer le LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L chez certains patients à très haut risque en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde [5].

La prise en compte de l'ensemble des études cliniques ayant utilisé les statines montre qu'il existe une relation linéaire inverse entre les concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol [6] et la progression de l'athérosclérose : cette dernière stopperait à partir de 0,67 g/L de LDL-cholestérol [6]. Cette relation est également vérifiée pour ce qui concerne la survenue des événements coronariens ; en prévention primaire, la fréquence des événements coronariens serait proche de zéro quand le LDL-cholestérol descendrait en dessous de 0,57 g/L, alors qu'en prévention secondaire il faudrait atteindre 0,30 g/L [6].

La notion de cholestérolémie normale ou physiologique évolue au fil des études biologiques fondamentales, épidémiologiques et pharmacologiques, ce qui conduit certains auteurs à considérer sur la base de ces travaux que la cholestérolémie physiologique humaine, en réalité le LDL-cholestérol, pourrait se situer entre 0,50 g/L et 0,7 g/L [6].

L'ensemble de ces données a conduit à proposer de réduire le LDL-cholestérol en deçà de 1,00 g/L en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde et jusqu'à 0,70 g/L chez les sujets à très haut risque cardiovasculaire [5].

### ■ BÉNÉFICES CLINIQUES APPORTÉS PAR L'UTILISATION DE FORTES DOSES DE STATINES EN PRÉVENTION SECONDAIRE

De récentes études cliniques [1-4] ont montré que des doses élevées de statines procuraient des effets cardiovasculaires bénéfiques supérieurs à ceux induits

par des doses conventionnelles (faibles et moyennes) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (ACS) [1, 2] ou stable (CAD) [3, 4]. Ces résultats ont conduit le National Cholesterol Education Program à recommander d'utiliser de fortes doses de statines dans les populations à risque élevé de CAD, avec pour option d'atteindre des concentrations de LDL-cholestérol inférieures ou égales à 0,70 g/L [5].

En dépit de cet enthousiasme, aucune étude n'avait précisément quantifié pour différents critères d'évaluation (mortalité, ré-hospitalisation, revascularisation, etc.) l'augmentation du bénéfice apporté par ces traitements agressifs par rapport aux traitements conventionnels. Un travail récent vient d'apporter des réponses significatives [7]. Il est de pratique courante dans les études cliniques d'utiliser des critères d'évaluation composites afin d'atteindre une puissance statistique suffisante pour évaluer l'efficacité des traitements.

Néanmoins, les critères d'évaluation sont souvent hétérogènes d'un point de vue clinique (ex. : mortalité et ré-hospitalisation pour angor instable), faisant courir le risque que l'obtention d'un résultat significatif dépende en réalité d'un critère de jugement moins important qu'un autre, par exemple : obtenir un résultat significatif par une réduction du nombre des ré-hospitalisations sans qu'il y ait de diminution de la mortalité totale ou même de la seule mortalité cardiovasculaire. Il était donc nécessaire d'évaluer l'impact des traitements agressifs sur chaque critère d'évaluation clinique.

Une récente méta-analyse [7] a comparé les résultats obtenus sur les différents critères de jugement entre 4 études ayant utilisé des doses élevées de statines [1-4] et celles ayant utilisé des doses conventionnelles.

>>> Chez des patients atteints d'un **syndrome coronarien aigu** (ACS) (0 à 2 ans après l'accident aigu) traités par une statine à dose conventionnelle, l'incidence annuelle de la mortalité totale était de 2,32 %, celle des infarctus du myocarde de 3,55 %, celle des accidents vasculaires cérébraux de 0,63 %, celle des ré-hospitalisations de 2,40 % et celle des revascularisations de 5,82 %. Par rapport à cette situation initiale (traitement conventionnel), l'utilisation d'une forte dose de statines a diminué la mortalité totale (risque relatif [RR] = 0,76 ; p = 0,01) et le nombre de revascularisations (RR = 0,88 ; p = 0,04), mais non le nombre d'infarctus du myocarde (RR = 0,92 ; NS), le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 0,89 ; NS) ou de ré-hospitalisations (RR = 0,84 ; NS).

>>> Chez des patients atteints d'un **syndrome coronarien stable** (CAD) (2 à 5 ans après l'accident aigu) traités par une statine à dose conventionnelle, l'incidence annuelle de la mortalité totale était de 1,39 %, celle des infarctus du myocarde de 1,33 %, celle des accidents vasculaires cérébraux de 0,70 %, celle des ré-hospitalisations de 1,06 % et celle des revascularisations de 3,34 %. Par rapport à cette situation initiale (traitement conventionnel), l'utilisation d'une forte dose de statines a diminué le nombre d'infarctus du myocarde (RR = 0,81 ; p < 0,001), d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 0,82 ; p = 0,01), ainsi que le nombre de revascularisations (RR = 0,77 ; p < 0,001), mais n'a pas diminué la mortalité totale (RR = 0,99 ; NS), ni le nombre de ré-hospitalisations (RR = 0,83 ; NS).

### ■ JUSQU'OU DIMINUER LE LDL-CHOLESTEROL EN PREVENTION SECONDAIRE ? (THE LOWER IS BETTER?)

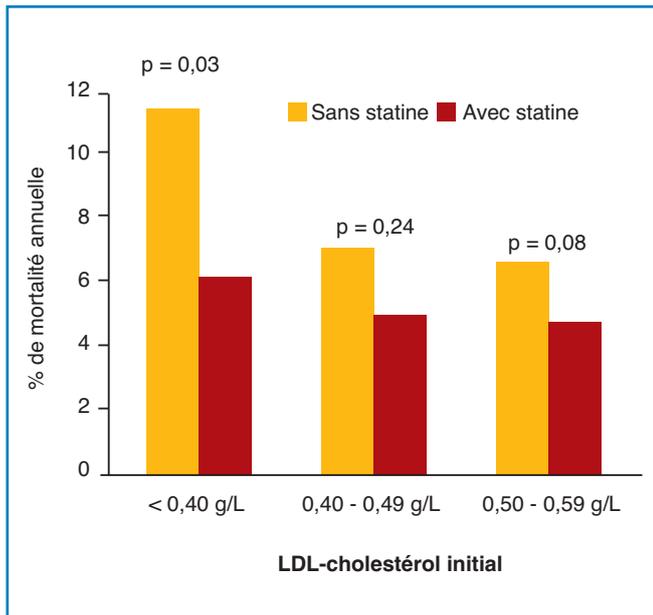
La méta-analyse précédente [7] a utilisé une modélisation de l'évaluation des effets de fortes doses de statines par rapport à des doses conventionnelles sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale ; cette modélisation n'a pas pris en compte les concentrations initiales et finales de LDL-cholestérol atteintes.

Plusieurs questions restent donc sans réponse, en particulier : – jusqu'ou faut-il et peut-on diminuer le LDL-cholestérol tout en apportant un bénéfice en termes de réduction du risque cardiovasculaire ?

– en deçà d'un seuil inconnu du LDL-cholestérol, les éventuels effets bénéfiques des statines dépendraient-ils encore de la réduction du LDL-cholestérol ou de leurs effets "pléiotropes" ?

Une étude récente a montré que les statines réduisaient le risque cardiovasculaire et la mortalité chez des sujets ayant des concentrations très faibles de LDL-cholestérol [8] (< 0,60 g/L). Dans cette étude, les effets bénéfiques ont été observés chez les patients coronariens et non coronariens lorsque le LDL-cholestérol initial était inférieur à 0,40 g/L [8] (*fig. 1*).

**Cette étude suggère qu'il serait bénéfique de diminuer le LDL-cholestérol le plus possible et, par extension, que tout coronarien pourrait tirer bénéfice d'une forte baisse du LDL-cholestérol (au moins jusqu'à 0,70 g/L) quelle que soit sa concentration initiale de LDL-cholestérol (même très basse).** Néanmoins, il reste à prouver que les effets bénéfiques exercés par l'utilisation de doses élevées de statines et/ou les valeurs très faibles de LDL-cholestérol



**Fig. 1 :** Mortalité chez des patients dont le LDL-cholestérol est très faible (adaptée de Leeper et al. [8]). Cette étude rapporte la mortalité chez des patients ( $n = 6\,107$ ) âgés en moyenne de 65 ans dont le LDL-cholestérol était inférieur à 0,60 g/L au moment de l'inclusion (antécédents d'infarctus du myocarde 43 %; diabétiques 47 %). Des statines ont été prescrites chez 60 % d'entre eux ( $n = 2\,564$ ). La mortalité la plus faible (suivi 2,0 +/-1,4 ans) a été observée chez ceux déjà traités par une statine au moment de l'inclusion (hazard ratio (HR) = 0,58), chez ceux sans antécédents coronariens (HR = 0,58), ainsi que chez ceux dont le LDL-cholestérol était très faible au moment de l'inclusion (HR = 0,51).

qu'elles permettent d'atteindre (égales ou inférieures à 0,70 g/L) apparaissent quels que soient l'état clinique et les antécédents de chaque coronarien. Chacun des critères constituant les critères composites devra être évalué isolément et les gains cliniques éventuels devront être précisément calculés, ainsi que les coûts et les gains financiers correspondants.

Les mécanismes par lesquels les statines augmentent la survie des patients chez lesquels le LDL-cholestérol est initialement très faible ne sont pas élucidés. Il est possible que plus le LDL-cholestérol est bas, plus les plaques d'athérome se stabilisent et que la formation de l'athérome soit complètement bloquée; d'autres effets, dits pléiotropes, sont envisageables (effets anti-inflammatoires, augmentation de la synthèse du NO, etc.).

## ■ SYNDROME METABOLIQUE, DIABETE

Le "mode de vie occidental" correspond à une alimentation trop dense en calories et à un niveau d'activité physique insuffisant; dès lors, il favorise le développement de la surcharge

- ▶ En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, de fortes doses de statines (LDL-cholestérol = 0,70 g/L) réduisent davantage le risque cardiovasculaire que des doses conventionnelles (1,0 g/L).
- ▶ En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les patients atteints d'un syndrome métabolique ou d'un diabète tirent un bénéfice supplémentaire d'un traitement par une forte dose de statine.
- ▶ En phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de fortes doses de statines réduisent essentiellement la mortalité et le nombre de revascularisations, alors que chez le coronarien stable elles réduisent essentiellement les infarctus du myocarde, les accidents cérébrovasculaires et les revascularisations.
- ▶ De fortes doses de statines réduisent le risque cardiovasculaire en prévention secondaire, même quand le LDL-cholestérol est initialement bas.
- ▶ Il n'y a pas de preuve qu'obtenir une diminution du LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L par une combinaison statine + autre hypolipémiant entraîne le même bénéfice cardiovasculaire que la même réduction obtenue par une statine seule.
- ▶ "Primum non nocere" (toxicité hépatique et musculaire potentielle de fortes doses de statines) ne doit pas conduire à sous-utiliser de façon irrationnelle ces médicaments.

pondérale et de troubles métaboliques regroupés en une entité clinique dénommée syndrome métabolique. Ce dernier associe un surpoids, une insulino-résistance, une hypertension artérielle, une baisse du HDL-cholestérol et une augmentation des triglycérides.

Une étude menée en France a montré que 20,8 % des patients ayant présenté un événement coronarien étaient atteints d'un syndrome métabolique selon les critères du "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" et 27,7 % selon les critères de l'"International Diabetes Federation" [9].

L'augmentation du LDL-cholestérol ne fait pas partie des troubles métaboliques constituant le syndrome métabolique. Toutefois, on notera que, dans ce syndrome, les LDL sont petites et denses et que les concentrations plasmatiques d'apolipoprotéine B sont augmentées, ce qui correspond à la présence de nombreuses LDL dans le plasma, même si au total le LDL-cholestérol n'est pas élevé selon les critères de décision usuels. De plus, la cholestérolémie est fréquemment supérieure aux valeurs recommandées chez les coronariens atteints de troubles métaboliques. En effet, si l'on considère les résultats de l'étude EUROSPIRE II, on constate que la prévalence d'une cholestérolémie totale supérieure à

1,95 g/L était de 55 % chez les diabétiques et de 59 % chez les non diabétiques [10]. **Il a été publié qu'en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les patients atteints d'un syndrome métabolique ou d'un diabète tiraient un bénéfice supplémentaire d'un traitement par une forte dose de statines** [11, 12].

### ■ POUR REDUIRE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE, TOUTES LES PROCEDURES PHARMACOLOGIQUES VIS-A-VIS DU LDL SONT-ELLES EQUIVALENTES?

Il n'est pas possible d'augmenter les doses de statines au-delà de celles permises par les AMM pour diminuer davantage le LDL-cholestérol du fait de la toxicité hépatique et musculaire de cette classe pharmacologique aux doses supra-thérapeutiques. L'association de certains hypolipémiants avec les statines permettrait de diminuer les doses de ces dernières tout en atteignant les objectifs très bas en termes de LDL-cholestérol. Grâce à ces associations, il est possible de diminuer le LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L (et moins) chez certains coronariens résistants aux statines [13].

Néanmoins, il reste à déterminer si les médicaments capables de réduire le LDL-cholestérol autres que les statines réduisent (ou réduiront) le risque cardiovasculaire avec la même efficacité que ces dernières.

#### 1. – Certaines interventions réduisant le LDL-cholestérol avec la même intensité que des doses faibles ou modérées de statines auraient la même efficacité que ces doses de statines

Les baisses du LDL-cholestérol obtenues dans des études d'intervention n'ayant pas utilisé des statines mais d'autres médicaments (cholestyramine [14], fénofibrate [15]) induisent des réductions du risque cardiovasculaire qui correspondent à celles calculées par l'équation de la droite de régression reliant les baisses de LDL-cholestérol obtenues dans les études cliniques menées avec les statines aux réductions du risque cardiovasculaire relatif qu'elles induisent [6]. Il en ressort que la baisse du LDL-cholestérol serait nécessaire et suffisante pour réduire le risque cardiovasculaire indépendamment de la classe thérapeutique à laquelle appartiendrait le médicament hypocholestérolémiant utilisé.

Dans ces conditions, les effets dits "pléiotropes" des statines (effets pharmacologiques autres que la baisse du LDL-cholestérol : effets anti-inflammatoires, modulation de la vaso-

motricité, etc.) n'auraient donc pas de conséquences hautement significatives sur les bénéfices cliniques obtenus. Néanmoins, si aucun effet pléiotrope n'a été rapporté pour la cholestyramine, le fénofibrate présente de nombreux effets pléiotropes comparables à ceux des statines [16] et il réduit de plus les triglycérides tout en augmentant le HDL-cholestérol. Il faut noter que ni la cholestyramine ni le fénofibrate n'ont des effets hypocholestérolémiants suffisamment importants pour diminuer les concentrations de LDL-cholestérol jusqu'à 0,70 g/L.

Il est donc possible qu'au-dessus d'une certaine concentration du LDL-cholestérol (1,0 g/L ?), les effets bénéfiques des différents hypocholestérolémiants dépendent essentiellement de la baisse du LDL-cholestérol et que les effets pléiotropes, dont ceux des statines (et du fénofibrate), ont peu d'impact sur les événements cliniques ; en revanche, les effets pléiotropes des statines pourraient devenir significatifs quand les concentrations de LDL-cholestérol sont devenues trop faibles pour être athérogènes, par exemple quand les statines ont un effet bénéfique lorsque le LDL-cholestérol initial est inférieur à 0,40 g/L [8].

On ne dispose pas d'études cliniques de grande taille ayant évalué les associations statine + cholestyramine ou statine + fénofibrate ou statine + cholestyramine + fénofibrate en prévention secondaire du risque cardiovasculaire.

#### 2. – En association avec une statine, certaines interventions pharmacologiques augmentant la baisse du LDL-cholestérol n'auraient pas d'effets bénéfiques sur la progression de l'athérosclérose et/ou sur le risque cardiovasculaire

La question se pose donc de savoir si la baisse additionnelle de LDL-cholestérol obtenue par un médicament comme l'ézétimide (inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol) associé à une statine est capable de réduire le risque cardiovasculaire ? Aucune réponse n'est disponible à ce jour, mais un doute vient de naître sur la capacité de l'ézétimide de réduire le risque cardiovasculaire en association avec une statine [17].

En effet, une récente étude menée chez des sujets hypercholestérolémiques familiaux a montré que l'ézétimibe (10 mg/j) ajoutée à la simvastatine (80 mg/j) n'avait pas plus diminué l'épaississement de l'intima-média carotidien que la simvastatine seule (80 mg/j), bien que le LDL-cholestérol ait diminué de 58 % sous simvastatine + ézétimibe et de 41 % sous simvastatine seule.

Etant donné les concentrations initiales très élevées de LDL-cholestérol (simvastatine + ézétimibe = 3,19 g/L et simvastatine = 3,18 g/L), les concentrations finales de LDL-cholestérol devraient être (non encore communiquées) respectivement de l'ordre de 1,34 g/L et de 1,88 g/L. Il est surprenant que pour un écart aussi important de LDL-cholestérol (1,88 g/L – 1,34 g/L = 0,54 g/L), il n'y ait pas eu de ralentissement de l'épaississement intima-média carotidien avec l'adjonction d'ézétimibe.

L'analyse complète des résultats de cette étude permettra peut-être de trouver une explication, mais ces données suggèrent qu'en fonction du médicament hypocholestérolémiant utilisé, une baisse du LDL-cholestérol n'induirait pas forcément un ralentissement de la formation de la plaque d'athérome.

Une étude récente d'intervention pharmacologique confirme qu'en fonction de la modification globale du bilan lipidique, une baisse du LDL-cholestérol ne réduit pas obligatoirement la mortalité cardiovasculaire [18]. Il s'agit de l'étude ILLUMINATE [18], réalisée chez des sujets à haut risque cardiovasculaire avec un inhibiteur de la CETP : le torcetrapib. Dans cette étude, la mortalité globale a augmenté de façon significative (hazard ratio = 1,58), ainsi que le nombre d'événements cardiovasculaires (hazard ratio = 1,25) dans le groupe où le torcetrapib était ajouté à l'atorvastatine. En tant qu'inhibiteur de la CETP, le torcetrapib était destiné à augmenter le HDL-cholestérol et à réduire ainsi la formation de la plaque d'athérome et le risque cardiovasculaire.

Néanmoins, lorsque la CETP est inhibée, l'augmentation du HDL-cholestérol induit en corollaire une baisse du LDL-cholestérol, puisque l'inhibition de la CETP empêche le transfert des esters de cholestérol des HDL vers les LDL. Le torcetrapib ajouté à l'atorvastatine a donc augmenté le HDL-cholestérol d'environ 72 % (+ 0,34 g/L) et a diminué le LDL-cholestérol d'environ 25 % (- 0,215 g/L) ; il a de plus induit une augmentation de 5,4 mmHg de la pression artérielle systolique.

Cet effet indésirable sur la pression artérielle semble être propre à la molécule et ne pas être un effet de classe pharmacologique ; il pourrait être en partie responsable de l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans ILLUMINATE, mais il n'est probablement pas le seul impliqué dans les propriétés délétères de cette molécule.

Dans trois autres études, le torcetrapib n'a pas ralenti la progression de l'athérome carotidien ou coronarien. Ces études

démontrent qu'une baisse significative du LDL-cholestérol qui s'ajoute à une réduction de ce même LDL-cholestérol induite par l'atorvastatine n'est pas suffisante pour réduire le risque cardiovasculaire, même si elle vient compléter une augmentation du HDL-cholestérol destinée initialement à réduire le risque cardiovasculaire.

Les études menées avec l'ézétimibe [17] et le torcetrapib [18] suggèrent que tous les médicaments susceptibles de baisser le LDL-cholestérol ne ralentissent pas forcément la formation de l'athérome carotidien ; de plus le torcetrapib a augmenté significativement le risque cardiovasculaire.

Chaque classe thérapeutique (statine, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, inhibiteur de la CETP) pourrait donc intervenir spécifiquement sur d'autres facteurs que le LDL-cholestérol et induire des modifications métaboliques (HDL, etc.) ou autres (effets pléiotropes) susceptibles d'augmenter les effets bénéfiques de la baisse du LDL-cholestérol (effets pléiotropes des statines ?) ou au contraire être capables de les contrecarrer (inhibiteur de l'absorption du cholestérol ?, inhibiteur de la CETP ?).

## ■ CONCLUSION

Il convient à ce jour de s'en tenir aux recommandations de l'AFSSAPS [19] concernant la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire (c'est-à-dire quand le risque de faire un infarctus du myocarde dans les 10 ans est de 20 %) et plus particulièrement aux recommandations portant sur la prévention du risque coronaire secondaire, soit en résumé :

- *“Utiliser les hypolipémiants ayant fait leurs preuves dans des grands essais d'intervention (cf. AMM des produits).*
- *L'utilisation de fortes doses, voire d'association d'hypolipémiants, est à envisager au cas par cas et ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et observance du traitement.*
- *Il n'existe pas de preuve absolue permettant de définir un objectif thérapeutique : il dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales du cholestérol). La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDL-cholestérol inférieures à 1 g/L (2,6 mmol/L). Pour certains patients en prévention secondaire coronaire, des données récentes seraient en faveur d'un objectif thérapeutique*

plus bas sous traitement (stratégie dite “intensive”). Le rapport bénéfice/risque de cette stratégie “intensive” reste à être évalué précisément. En effet, l’utilisation de fortes doses de statines est associée à un risque musculaire et/ou hépatique plus important.”

Depuis la publication de ces recommandations, une analyse de résultats obtenus dans des cohortes de patients hétérogènes d’un point de vue clinique [7] confirme l’intérêt d’utiliser de fortes doses de statines en prévention secondaire du risque cardiovasculaire, et cela même quand le LDL-cholestérol est initialement faible [8]. Il est également nécessaire de faire bénéficier les coronariens atteints d’un diabète ou d’un syndrome métabolique d’une baisse majeure du LDL-cholestérol, car le bénéfice cardiovasculaire de fortes doses de statines est démontré chez ces patients [11, 12].

A ce jour, les statines sont les seuls médicaments hypocholestérolémians qui ont été validés pour réduire le risque cardiovasculaire avec un continuum d’efficacité corrélé à la baisse du LDL-cholestérol qu’elles induisent, a fortiori lorsque le LDL-cholestérol descend en dessous de 1,00 g/L.

Les statines sont efficaces et leur dangerosité (hépatique et musculaire) à doses élevées peut être facilement détectée et contrôlée. La constatation de Sir Cyril Chantler (1999) selon laquelle “La médecine était simple, inefficace et relativement sûre. Maintenant, elle est complexe, efficace mais potentiellement dangereuse.” s’applique donc aux statines, mais elle ne doit pas sous prétexte de “Primum non nocere” conduire à une sous-utilisation irrationnelle de ces médicaments (sous dosage ou non prescription) sous peine de condamner un nombre significatif de patients au prétexte de leur éviter un risque minime.

On ne dispose pas d’études réalisées en France disponibles dans la littérature médico-scientifique référencée dans une banque de données internationales (PUBMED, etc.) sur les coûts financiers (dépenses de médicaments) et les gains financiers (ré-hospitalisation, revascularisation, etc.) engendrés par l’utilisation de fortes doses de statines par rapport à des doses conventionnelles en prévention secondaire de l’infarctus du myocarde ou à risque cardiovasculaire équivalent. ■

## Bibliographie

1. CANNON CP *et al.* 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: 1 495-504. Epub 2004 Mar 8. *Erratum in: N Engl J Med*, 2006; 354: 778.
2. DE LEMOS JA *et al.* A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004; 292: 1 307-16.
3. LA ROSA JC *et al.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1 425-35.
4. PEDERSEN TR *et al.* Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2 437-45. *Erratum in: JAMA*, 2005; 294: 3 092.
5. GRUNDY SM *et al.* Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 720-32.
6. O’KEEFE JH JR *et al.* Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2 142-6.
7. CHAN PS *et al.* Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2007 8; 115: 2 398-409.
8. LEEPER NJ *et al.* Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*, 2007; 116: 613-8. Epub 2007 Jul 30.
9. BOULON C *et al.* Prevalence of metabolic syndrome after acute coronary syndrome and its prognostic significance. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1 429-34.
10. PYORALA K *et al.* EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia*, 2004; 47: 1 257-65.
11. DEEDWANIA P *et al.* Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*, 2006; 368: 919-28.
12. AHMED S *et al.* Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2 323-9.
13. CHENOT F *et al.* Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*, 2007; 37: 357-63.
14. SIRTORI CR *et al.* Cardiovascular risk changes after lipid lowering medications: are they predictable? *Atherosclerosis*, 2000; 152: 1-8. Review.
15. WIERZBICKI AS. FIELDS of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract*, 2006; 60: 442-9.
16. PAUMELLE R *et al.* Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res*, 2006; 98: 361-9.
17. DHARAM J *et al.* Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ENHANCE) Trial. *American College of Cardiology*, 2008. [www.cardiosource.com/clinicaltrials](http://www.cardiosource.com/clinicaltrials)
18. BARTER PJ *et al.* ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2 109-22.
19. <http://agmed.sante.gouv.fr/>