

## Revue générale

# Vers une association de traitements hypolipémiants d'emblée en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

**RÉSUMÉ :** L'abaissement des cibles thérapeutiques du LDL-c recommandées en 2019 en post-infarctus et la disponibilité en France depuis 2020 des inhibiteurs de PCSK9 dans cette population font discuter de la stratégie la plus adaptée pour l'ensemble du traitement hypolipémiant. Basée sur les résultats des études cliniques et observationnelles, sur les effets prévisibles des statines et de l'ézétimibe sur le niveau du LDL-c ainsi que sur des considérations de prescription observées en pratique, une stratégie d'utilisation de l'association systématique et d'emblée de statines de forte intensité + ézétimibe se discute. Dix arguments en faveur de cette stratégie sont décrits.



**F. SCHIELE**

CHU de Besançon, Service de Cardiologie,  
EA 3920, Université de Bourgogne-Franche Comté,  
BESANÇON.

La démonstration du caractère causal du LDL-c dans l'athérosclérose et surtout les démonstrations d'efficacité, non seulement des statines mais de l'ézétimibe et des inhibiteurs de PCSK9, expliquent pourquoi les recommandations internationales [1, 2] ont considérablement modifié, dans un sens de renforcement, l'utilisation des traitements hypolipémiants.

Cela est particulièrement évident chez les patients admis pour un syndrome coronarien aigu (SCA) chez lesquels la baisse du LDL-c doit être à la fois intense et urgente.

Bien que les recommandations proposent une stratégie par étapes (statines puis ézétimibe, puis inhibiteurs de PCSK9), dans cette situation particulière, on peut aisément avancer 10 raisons pour associer statines de forte intensité et ézétimibe dès la phase aiguë d'un SCA.

### Dix raisons d'associer statines de forte intensité et ézétimibe d'emblée en cas de SCA

Il s'agit de raisons scientifiques (1-5), de pratique quotidienne (6-9) et médico-économiques (10).

#### 1. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL par statines de forte intensité à la phase initiale d'un SCA

Chez les patients admis pour un SCA, la démonstration du bénéfice clinique des statines a été fournie par une série d'études comparant statines *versus* placebo dans les 4 premiers jours d'un SCA. Avec des statines à dose modérée (étude Florida avec la fluvastatine ou PACT avec la pravastatine), malgré une tendance favorable, les résultats n'ont pas été probants. Avec des statines de forte intensité (étude MIRACL avec l'atorvastatine 80 mg [3]), une réduction du critère combiné (mortalité totale, arrêt

## I Revues générales

cardiaque, hospitalisation urgente pour récurrence d'ischémie, accident vasculaire cérébral [AVC] ou revascularisation) a été observée, de 17,8 % à 14,8 % ( $p = 0,045$ ) dans un délai très court de 4 mois.

Dans l'étude PROVE-IT [4], la comparaison d'une statine de moyenne (pravastatine 40 mg/j) *versus* forte intensité (atorvastatine 80 mg/j) a montré l'intérêt de la plus forte intensité, quel que soit le niveau initial du LDL-c avec une réduction relative de 16 % du critère composite. Les analyses secondaires de cette étude ont montré que le bénéfice de la baisse plus importante du LDL-c en cas de SCA est très précoce puisque visible dès le 15<sup>e</sup> jour, et qu'il est maintenu et amplifié au long cours.

Depuis 2004, les statines doivent être données dès la phase initiale d'un SCA, à forte intensité et sans tenir compte du LDL-c basal.

### 2. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL par statines de forte intensité avant une angioplastie

Les statines ont des effets indépendants du LDL-c, appelés pléiotropes, en particulier sur l'inflammation. Une démonstration de ce type d'effet se trouve dans les études testant l'intérêt de traiter par statine avant une angioplastie coronaire : dans l'étude SECURE-PCI [5], le bénéfice d'une prescription d'atorvastatine avant *versus* 24 heures après l'angioplastie a été montré chez les patients admis avec STEMI.

Une méta-analyse [6] colligeant les résultats des études randomisées a confirmé le bénéfice des statines avant une angioplastie coronaire avec moindre dommages myocardiques sur la base de la libération de troponine.

Comme, dans la majorité des cas, les patients admis pour un SCA bénéficient d'une coronarographie et d'une angioplastie, l'utilisation précoce de statines à l'admission d'un SCA est donc doublement justifiée.

### 3. Le bénéfice clinique d'une baisse du LDL-c en dessous de 70 mg/dL par l'association statines et traitements "non statines"

Lors du design de l'étude IMPROVE-IT [4], deux buts ont été considérés : d'une part, l'intérêt d'une baisse précoce du LDL-c en dessous de la cible de 70 mg/dL et, d'autre part, l'utilisation d'un traitement "non statines" (l'ézétimibe en l'occurrence), et donc sans l'effet pléiotrope reconnu aux statines. Combinée à un traitement par simvastatine 80 mg ou 40 mg/j, l'association de 10 mg d'ézétimibe a permis de réduire le niveau du LDL-c de 20 % (en moyenne, 54 mg/dL contre 69 mg/dL dans le groupe contrôle). Cette baisse supplémentaire du LDL-c a été associée à une réduction du risque relatif d'événements cardiovasculaires de 6 % et même de 9 % si on compte l'ensemble des événements sur la durée du suivi de 6 ans (donc les événements cumulés car certains patients ont eu plusieurs événements) [7]. Cette même étude a montré une très bonne tolérance de l'ézétimibe.

Les deux études avec les inhibiteurs du PCSK9 (ODYSSEE-OUTCOMES [8] et FOURIER [9]) ont confirmé que l'abaissement du LDL-c bien en dessous de la valeur de 70 mg/dL est associé à un bénéfice clinique d'autant plus important que la baisse (en valeur absolue) est importante. Ainsi, avec l'évolocumab il y a eu une réduction des événements cardiovasculaires de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,79 ; 0,92) en 2,2 ans (9,9 % *versus* 11,3 %) et avec l'alirocumab, une réduction relative de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,73-0,95) en 2,8 années (réduction du risque en valeur absolue : 9,5 % *versus* 11,1 %), incluant une baisse de la mortalité toutes causes dans cette étude [10].

Des molécules non statines qui abaissent le LDL-c peuvent être associées aux statines ; l'association est bien tolérée, en particulier sur le plan musculaire.

### 4. L'effet particulier de la baisse du LDL-c dans les suites immédiates d'un SCA

Si on considère la baisse du LDL-c en valeur absolue et la durée d'exposition aux traitements, on doit admettre que, quelle que soit la méthode utilisée pour obtenir la baisse du LDL-c, chaque réduction de 38 mg/dL (1 mmol/L) du LDL-c est associée à une réduction relative du risque de 20 % par année de traitement [11]. Comme les patients en post-SCA sont à très haut risque, la baisse du LDL-c est particulièrement efficace dans cette population.

Dans les études utilisant les inhibiteurs de PCSK9 (FOURIER et ODYSSEE-OUTCOMES), le bénéfice clinique s'est avéré particulièrement important quand le traitement est débuté précocement après un SCA : dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES, le délai moyen entre les SCA et la randomisation était de 2 mois, et l'étude a montré une baisse de mortalité [10].

L'étude FOURIER, avec l'évolocumab, a inclus des patients en situation stable, mais 5 711 d'entre eux avaient un SCA de moins d'un an. La comparaison de l'effet de l'addition d'évolocumab selon l'ancienneté de l'infarctus (plus ou moins d'un an) montre que le bénéfice est 3 fois plus important en cas de SCA récent [12].

En cas de SCA, l'association systématique de statines + ézétimibe permet une baisse rapide et profonde du LDL-c.

### 5. L'efficacité et la sécurité d'un LDL-c bas sous traitement

Le lien de causalité qui a été établi entre le LDL-c et l'athérosclérose [13] indique implicitement que la relation entre le niveau du LDL-c et le risque cardiovasculaire est continue et donc se prolonge même pour des niveaux bas de LDL-c. La confirmation de la sécurité d'abaisser à un niveau très bas < 40 ou même < 20 mg/dL le LDL-c vient des études

## Revue générale

avec les inhibiteurs du PCSK9 [14], mais avec la limite d'un suivi relativement court. Dans une étude ancillaire de IMPROVE-IT [15] où la durée de suivi a été de l'ordre de 6 ans, les patients qui avaient un LDL-c < 30 mg/dL (très majoritairement avec l'association statines + ézétimibe) n'ont pas eu d'effet secondaire mais, au contraire, une meilleure protection du risque cardiovasculaire.

Une prescription systématique de statines de forte intensité + ézétimibe pourrait générer des patients avec un niveau de LDL-c bas, mais sans que cela représente un risque thérapeutique.

### 6. Suivre les recommandations ESC

Si l'n'est pas clairement proposé d'utiliser une association statines + ézétimibe à la phase aiguë d'un SCA, les recommandations européennes ont mis en avant une cible thérapeutique double pour les patients à très haut risque cardio-

vasculaire : à la fois obtenir une valeur du LDL-c de moins de 55 mg/dL et une baisse du LDL-c de plus de 50 %.

Dans les mêmes recommandations [2], deux tableaux montrent l'effet prévisible de la diététique-mode de vie et celui des traitements hypolipémiants. Il en ressort que l'impact de la diététique est important sur un grand nombre de facteurs, mais pas particulièrement sur le LDL-c; la baisse est estimée entre 0 et 15 %, celle des statines de forte intensité de 50 % et jusqu'à 65 % si on associe l'ézétimibe. Le médecin prescripteur peut donc estimer, en fonction du LDL-c basal et de sa prescription, la valeur de LDL-c attendue, en particulier la faible probabilité d'atteindre un LDL-c < 33 mg/dL dès que le LDL-c basal est > 110 mg/dL, soit la majorité des patients.

Chez les patients avec un SCA qui déclarent une intolérance aux statines, il est raisonnable de limiter l'intensité des statines. Généralement bien toléré,

l'ajout d'ézétimibe devrait être considéré de façon systématique, au moins pour tenter d'atteindre une baisse de 50 % du LDL-c basal, second élément de la cible proposée par l'ESC et endossée par la SFC. Si on considère le second critère de la cible thérapeutique, c'est-à-dire une réduction de plus de 50 % du LDL-c basal, on arrive à la même logique d'utiliser un traitement associant l'ézétimibe : les statines de forte intensité ont une capacité de baisse du LDL-c de 50 % ; pour obtenir > 50 % il est logique de requérir l'association avec l'ézétimibe. Il ressort de ces estimations d'effet que les recommandations ESC conduisent à utiliser l'association statines + ézétimibe d'emblée.

Si on adopte la "médecine basée sur les preuves", l'association doit être débutée dans les 10 jours suivant le SCA, comme cela était le cas dans l'étude IMPROVE-IT qui a montré l'intérêt de l'ézétimibe [16].

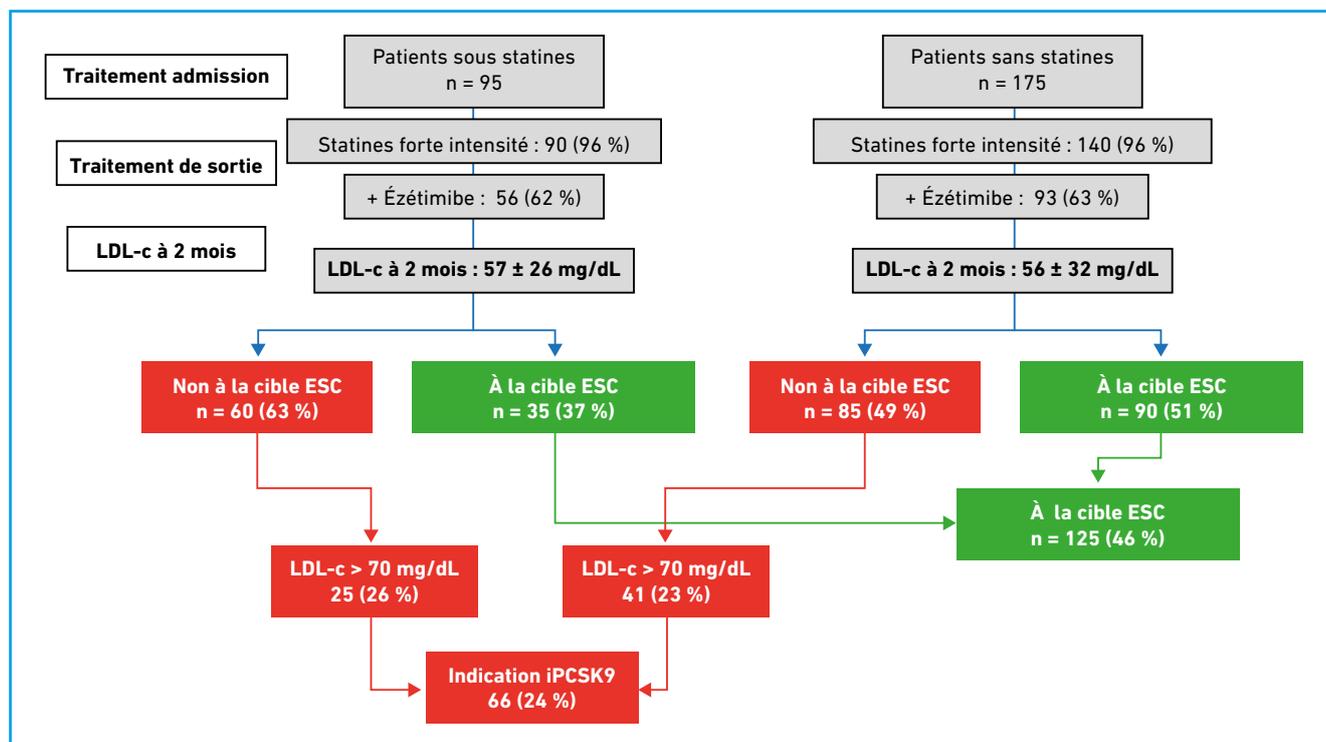
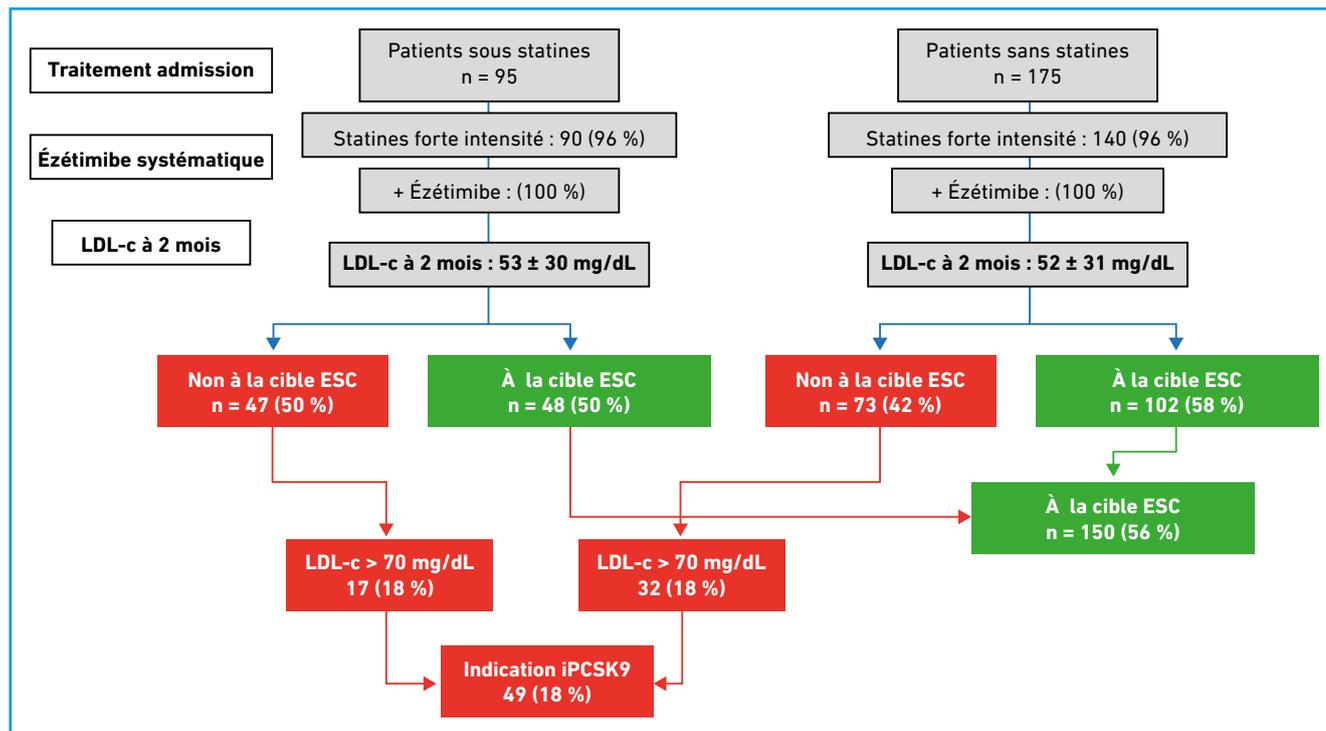


Fig. 1 : Résultat de l'application d'une stratégie de traitement hypolipémiant avant la sortie post-infarctus, d'après Buonvino *et al.* [18]. Avec une prescription de sortie associant statines de forte intensité chez 96 % des patients et ézétimibe chez 62 %, le LDL-c moyen à 2 mois est de 57 ± 26 mg/dL, et 46 % des patients sont à la cible thérapeutique ESC 2019 et 24 % des patients non à la cible gardent un LDL-C > 70 mg/dL.



**Fig. 2 :** Résultat d'étude de sensibilité en faisant l'hypothèse d'un traitement de sortie associant statines de forte intensité pour 96 % des patients et ézétimibe pour 100 % d'après Buonvino *et al.* [18]. Le LDL-c moyen à 2 mois serait de  $53 \pm 30$  mg/dL, 56 % des patients seraient à la cible thérapeutique de l'ESC 2019 et 18 % des patients auraient un LDL-c > 70 mg/dL.

## 7. L'atteinte des cibles en routine

En 2017, un groupe de cardiologues français a proposé un algorithme de prescription qui pourrait s'appliquer pour atteindre la cible de LDL-c proposée par l'ESC. Cet algorithme cherchait en effet à atteindre une valeur de 55 mg/dL (valeur justifiée par les résultats de l'étude IMPROVE-IT) [17]. Dans cette stratégie, l'ajout de l'ézétimibe n'était pas systématique, mais réservé aux patients pour lesquels l'estimation de l'effet du traitement ne permettait pas d'atteindre la cible. Dans une étude observationnelle [18], l'application de cet algorithme n'a permis d'atteindre un LDL-c < 55 mg/dL que chez 45 % des patients et en faisant l'hypothèse d'utilisation de l'association pour tous les patients, la cible n'aurait été atteinte que pour 55 % d'entre eux, alors que seuls 3 % auraient eu un LDL-c < 30 mg/dL (**fig. 1**).

Un algorithme de traitement hypolipémiant permet d'atteindre la cible de

LDL-c dans 45 % des cas, mais associer systématiquement statines de forte intensité et ézétimibe permet d'atteindre la cible dans 55 % des cas.

## 8. Faciliter l'action du médecin traitant et du cardiologue durant le suivi

Les études de registre, y compris les plus récentes, montrent que la stratégie d'intensification du traitement hypolipémiant est peu suivie, en particulier après un SCA : dans EURO-ASPIRE V [19], comme dans DYSIS II [20], seuls 20 % des patients avaient un LDL-c < 70 mg/dL dans les suites d'un SCA, très peu avaient de l'ézétimibe et, quand le traitement de sortie d'hospitalisation a été modifié, c'était plus souvent à la baisse que pour une intensification. Si l'absence d'optimisation est connue, les causes le sont moins : l'inconfort du médecin généraliste ou du cardiologue pour intensifier un traitement donné en sortie d'hospitalisation est rarement

décrit. Pourtant, intensifier le traitement chez un patient qui ne se plaint de rien (sauf d'avoir déjà trop de médicaments) en risquant de déclencher une intolérance musculaire est difficile.

Une stratégie de traitement maximal oral d'emblée, statines + ézétimibe dès la sortie aurait l'avantage de ne plus demander à d'autres prescripteurs d'intensifier le traitement mais plutôt de le réduire en cas d'intolérance.

## 9. Éviter la perte d'adhésion par un comprimé combiné

L'arrêt des traitements sur décision du patient lui-même (en fait, souvent sans cause particulière) est fréquent pour les traitements de prévention car le bénéfice n'est pas perceptible alors que les effets secondaires, vrais ou supposés, le sont. Ce phénomène a été bien observé en France où les statines ont été (et sont encore) la cible d'informations

## I Revues générales

négatives diffusées dans les médias et sur internet. Les chiffres de perte d'adhésion au traitement sont difficiles à obtenir car il faut colliger le suivi des prescriptions au long cours. Par l'accès à la base SNDS, il a été possible de suivre l'intensité et l'adhésion des traitements hypolipémiants en France chez 164 565 patients ayant une prescription de traitement hypolipémiant pour infarctus entre 2011 et 2013 et suivis jusqu'en 2015 [21].

Ces données de "vraie vie" indiquent que les patients qui ont un traitement de forte intensité ont moins tendance à l'interrompre que ceux qui ont des intensités modérées (il n'y a que 5 % de patients avec des faibles intensités) et que le manque d'adhésion contribue de façon très importante au risque résiduel (le risque relatif d'événement cardiovasculaire augmente de 10 % pour 10 % de baisse de l'adhésion).

Parmi les facteurs qui influent sur l'adhésion, on trouve l'âge (les plus jeunes sont les moins compliants), le niveau socio-éducatif (les plus éduqués sont les moins adhérents), le niveau de remboursement et la complexité du traitement. Pour ce dernier facteur, l'utilisation de comprimés combinés permet d'améliorer la compliance [22]. Dans le cas de l'association statines + ézétimibe, ces comprimés d'association fixe existent, y compris sous forme de générique, et leur efficacité a été vérifiée dans les études observationnelles sur la compliance et sur les valeurs lipidiques [23].

La prescription de l'association statines + ézétimibe sous forme d'association fixe n'augmente pas le risque de non-adhésion.

### 10. Optimiser l'utilisation des iPCSK9

Le remboursement des traitements inhibiteurs du PCSK9 dans l'indication de post-infarctus a été accepté en septembre 2020 à la condition que les patients aient un traitement "maxi-

## POINTS FORTS

- Les statines de forte intensité sont recommandées à l'admission d'un patient avec syndrome coronarien aigu, quel que soit le niveau basal du LDL-c.
- L'intérêt clinique d'associer l'ézétimibe aux statines a été montré pour une prescription à la phase aiguë et poursuivi sur le long terme.
- Une association précoce permet d'augmenter le taux de patients qui atteignent immédiatement les cibles thérapeutiques recommandées, est applicable de façon très simple et évite un processus d'intensification du traitement durant le suivi qui n'est pas réalisé.
- L'association d'emblée permet de décider, dans un délai optimal, si le patient est éligible à un traitement par inhibiteurs de PCSK9.

mal toléré", incluant l'ézétimibe, et qu'ils gardent sous ce traitement un LDL-c > 70 mg/dL. Si, comme dans les études observationnelles européennes (EURO-ASPIRE V ou Dysis II), près de 80 % des patients post-SCA ont un LDL-c > 70 mg/dL, on pourrait penser que les inhibiteurs de PCSK9 pourraient être indiqués pour une très forte majorité des patients. En fait, non. Dans ces études, les statines de forte intensité n'ont été utilisées en moyenne que dans moins de 2/3 des cas et l'ézétimibe dans moins de 10 %. D'après une étude de sensibilité, l'utilisation d'emblée de l'association statines de forte intensité + ézétimibe permet de limiter à 18 % le taux de patients qui, à 2 et à 6 mois, gardent un LDL-c > 70 mg/dL (**fig. 2**) [18].

Si, pour tous les patients, un effort d'éducation doit être fait pour obtenir la poursuite du traitement, la prescription d'inhibiteurs du PCSK9 resterait très limitée et tout à fait en accord avec la demande d'accord préalable actuellement en vigueur. Enfin, comme les études l'ont montré, si un patient doit avoir ce type de traitement, il est important qu'il puisse le débiter dans les délais les plus brefs après son SCA pour en tirer tout le bénéfice [12].

### Conclusion

La décision du remboursement des inhibiteurs de PCSK9 en France, en particulier pour les patients en post-infarctus qui gardent un LDL-c > 70 mg/dL sous "traitement hypolipémiant maximal toléré", devrait marquer un tournant pour nos pratiques. Théoriquement, grâce à trois lignes thérapeutiques, tous les patients coronariens peuvent avoir une prévention secondaire très efficace avec un LDL-c < 70 mg/dL. En pratique quotidienne, la mise en route de ces traitements, en conformité avec les recommandations et les conditions de remboursement, reste à définir.

À une stratégie par étapes, qui impose une intensification durant le suivi basée sur le bilan lipidique, s'oppose la prescription systématique d'une association de statines forte intensité + ézétimibe, dès la phase aiguë d'un SCA et sans condition de niveau de LDL-c basal.

L'avenir nous dira quelle sera la stratégie réellement applicable, simple, peu onéreuse et qui satisfera les arguments scientifiques, théoriques et pratiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.
2. 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;41:111-188.
3. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;285:1711-1718.
4. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350:1495-1504.
5. BERWANGER O, SANTUCCI EV, DE BARROS ESPGM *et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1331-1340.
6. PATTI G, CANNON CP, MURPHY SA *et al.* Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 2011;123:1622-1632.
7. MURPHY SA, CANNON CP, BLAZING MA *et al.* Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:353-361.
8. SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2018;379: 2097-2107.
9. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017; 376:1713-1722.
10. STEG PG, SZAREK M, BHATT DL *et al.* Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2019;140:103-112.
11. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016;388:2532-2561.
12. GENCER B, MACH F, MURPHY SA *et al.* Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*, 2020;5:952-957.
13. FERENC 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;38:2459-2472.
14. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017;390:1962-1971.
15. GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, BLAZING MA *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*, 2017;2:547-555.
16. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
17. SCHIELE F, FARNIER M, KREMPF M *et al.* A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018;7:532-543.
18. BUONVINO C, CHOPARD R, GUILLON B *et al.* An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020;9:879-887.
19. KOTSEVA K, DE BACKER G, DE BACQUER D *et al.* Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26:824-835.
20. FERRIÈRES J, LAUTSCH D, AMBEGAONKAR BM *et al.* Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *Int J Cardiol*, 2018;270: 21-27.
21. SCHIELE F, QUIGNOT N, KHACHATRYAN A *et al.* Clinical impact and room for improvement of intensity and adherence to lipid lowering therapy: Five years of clinical follow-up from 164,565 post-myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*, 2021;332:22-28.
22. CASTELLANO JM, SANZ G, FERNANDEZ ORTIZ A *et al.* A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:613-621.
23. KATZMANN JL, SORIO-VILELA F, DORNSTAUER E *et al.* Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*, 2020 [Online ahead of print].

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des groupes de réflexion, fourniture de matériel scientifique ou éducatif, participation à des symposiums/réunions/webex d'information pour les laboratoires Amgen, AstraZeneca, Bayer, Lilly, MSD, Mylan, Novonordisk, Sanofi, Servier, Têrumo.