

L'ézétimibe (Ezetrol®) : le partenaire des statines

Ezetimibe (Ezetrol®) : the statins' partner

J. Ducobu¹ et J. Sternon²

¹Service de Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, La Louvière,

²Chargé de Missions, Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

L'ézétimibe est un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire. Ce médicament n'affecte pas l'absorption des sels biliaires, des triglycérides et des vitamines liposolubles.

L'inhibition de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe (10 mg/j) en monothérapie entraîne des réductions importantes des concentrations de LDL de l'ordre de 18 %. La co-administration d'ézétimibe 10 mg/j avec une statine 10 mg/j entraîne un abaissement du LDL de la même ampleur que la plus haute dose de la statine seule. Cette combinaison permet à plus de patients d'atteindre des objectifs thérapeutiques.

Il faut noter que l'administration de l'ézétimibe en monothérapie ou en combinaison a aussi des effets favorables sur les triglycérides et le HDL. Dans la plupart des études cliniques, l'ézétimibe a un profil de sécurité semblable à celui du placebo lorsqu'il est administré en monothérapie ou de la statine seule en cas de co-administration. On a observé une élévation modérée des transaminases sans répercussion clinique. Jusqu'à présent, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été mentionné.

De larges études cliniques susceptibles de démontrer une baisse significative de la morbi-mortalité coronaire sont en cours.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 456-61

ABSTRACT

Ezetimibe is a new cholesterol absorption inhibitor that selectively inhibits dietary and biliary cholesterol absorption from the intestine. This drug inhibits cholesterol absorption without affecting the absorption of triglycerides, biliary salts and fat-soluble vitamins.

Inhibition of cholesterol absorption using ezetimibe 10 mg/day alone resulted in substantial reductions of plasma LDL-C concentrations (~ 18%).

Coadministration of ezetimibe 10 mg/day with statins 10 mg/day showed LDL lowering comparable to or greater than that of the highest dose of the respective statin alone. Combination therapy of ezetimibe with statins helped more patients in achieving their target LDL-C goal.

Ezetimibe in coadministration with statins or alone had also favourable effects on triglycerides and HDL.

In clinical studies, ezetimibe alone or coadministered with a statin was shown to have a safety profile (asymptomatic mild increases in aminotransferase levels, without evidence of rhabdomyolysis) similar to placebo or to the statin alone.

Large clinical studies on clinical endpoints are in progress.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 456-61

Key words : ezetimibe, lipoproteins, cholesterol absorption, statins

INTRODUCTION

En dépit des preuves accumulées au cours des dernières années (EBM) et des recommandations internationales, les patients à haut risque cardiovasculaire qui devraient recevoir un traitement hypolipidémiant, soit ne le reçoivent pas, soit s'ils le reçoivent, n'atteignent pas les objectifs lipidiques^{1,2}.

De nombreuses études récentes (HPS, REVERSAL, PROVE IT) ont confirmé qu'il faut probablement obtenir un LDL cholestérol inférieur à 100 (80 ?) mg/dL, si l'on veut prévenir la survenue ou la récurrence d'un événement cardiovasculaire^{3,4}. Plusieurs enquêtes d'utilisation (EUROASPIRE, L-TAP), ont montré que moins d'1/5 des patients atteignait les objectifs^{5,6}.

L'escalade des doses de statines, qui est souvent proposée pour améliorer la performance du traitement, risque cependant d'accroître la fréquence des effets secondaires, sans accentuer l'effet hypolipémiant dans la même proportion.

D'autres approches thérapeutiques s'avèrent nécessaires.

En plus des statines et des fibrates qui sont utilisées en pratique quotidienne pour abaisser le cholestérol, il pourrait être utile de bloquer la captation du cholestérol dans l'intestin avec un inhibiteur sélectif de cette absorption⁷. L'absorption de cholestérol est un processus complexe, comprenant plusieurs étapes. Dans l'intestin, le cholestérol est d'abord incorporé de manière non sélective dans des micelles, mélanges de sels biliaires, qui sont ensuite endocytés par les cellules de la muqueuse intestinale par un processus médié par des récepteurs non encore identifiés. Le cholestérol endocyté est transporté vers le reticulum endoplasmique où il est estérifié et incorporé dans les chylomicrons. Ensuite, les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe, à la surface baso-latérale des cellules muqueuses. Par contre, les stérols des plantes et une fraction du cholestérol endocyté sont resécrétés dans la lumière intestinale via un processus appelé la rétroendocytose. Le transporteur ABCA1 est essentiel pour la resécration intestinale de cholestérol. Ceci a été notamment établi chez les patients atteints de maladie de Tangier qui n'expriment pas le récepteur ABCA1 et qui hyper-absorbent le cholestérol. Ces patients d'ailleurs, n'ont pas la capacité de faire sortir aisément le cholestérol stocké dans les macrophages par manque de ABCA1, ce qui aggrave les lésions athéroscléreuses.

Jusqu'il y a peu, les moyens thérapeutiques pour modifier l'absorption intestinale des lipides comprenaient :

- Les résines échangeuses d'anions (Colestid® et Questran®) qui fixent les sels biliaires et le cholestérol dans l'intestin, en interrompant le cycle entéro-hépatique, mais elles entraînent des nausées, de la constipation, des carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K), en folate et en fer ainsi que diverses interactions avec les digitaliques, les anti-vitamines K, les fibrates et les statines en cas de prise rapprochée.
- L'orlistat (Xenical®) qui inhibe les lipases pancréatiques intestinales et diminue ainsi la résorption des graisses. Il est proposé dans le traitement de l'obésité à raison de 3 capsules à 120 mg/j, mais au prix de stéatorrhée, de flatulence et de difficultés de résorption des vitamines liposolubles⁸.
- Les phytosterols (margarines Benecol ou Becel Proactiv) qui induisent dans les micelles, une inhibition compétitive de l'absorption du cholestérol⁹.

A ce trio, s'est ajouté récemment l'ézétimibe (Ezetrol®). Il assure une inhibition puissante et spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol biliaire et alimentaire et réduit de ce fait l'arrivée du cholestérol

intestinal au foie¹⁰.

L'EZETIMIBE : PHARMACOLOGIE

L'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments. C'est une prodrogue qui, après administration orale, est convertie massivement dans le foie et dans l'intestin en glucuronide actif (SCH 60663)¹². Par la circulation entéro-hépatique, ce métabolite se localise de manière préférentielle sur la bordure en brosse des entérocytes.

L'ézétimibe agit rapidement, en moins de 90 min et sa demi-vie plasmatique est longue, de l'ordre de 22 heures. Sa liaison aux protéines est de plus de 90 %. Dès lors, la prise quotidienne est suffisante pour avoir un effet thérapeutique.

En raison de sa longue durée d'action, l'effet du traitement persiste plusieurs jours après son arrêt. L'excrétion de l'ézétimibe se fait à 80 % dans les selles et 11 % dans les urines. Son effet maximum sur le LDL s'observe après 2 semaines et se maintient pendant au moins 3 mois de traitement. L'ézétimibe se présente en comprimés de 10 mg/j. Sa posologie est de 10 mg/j, indépendamment des repas.

L'ézétimibe n'a pas d'effets significatifs sur l'activité des enzymes métabolisant les médicaments et le risque que l'ézétimibe provoque des interactions médicamenteuses, par le biais des substrats du cytochrome P450, est peu probable.

Les études pharmacologiques chez des patients jeunes (moins de 20 ans) ou les patients âgés (plus de 70 ans) montrent une pharmacocinétique similaire aux adultes d'âge moyen. L'insuffisance hépatique accroît la concentration d'ézétimibe plasmatique par un facteur 3 à 4 et l'insuffisance rénale (si la clearance de créatinine est inférieure à 30 mL/min) par un facteur 2¹⁰.

L'EZETIMIBE : MODE D'ACTION

L'absorption de cholestérol est inhibée de plus de 50 % par l'ézétimibe, sans que l'absorption des triglycérides, des acides biliaires ou des vitamines liposolubles ne soit affectée^{11,12}. L'ézétimibe ou ses métabolites qui sont localisés à la surface des entérocytes inhibent un transporteur hypothétique du cholestérol (Figure 1).

Jusqu'à présent, les recherches avaient montré que l'ézétimibe ne modifiait pas l'intégrité des micelles, ni les enzymes ACAT 1 et ACAT 2 (Acyl-Cholestérol – Acyl-Transférase), ni les protéines transporteuses intestinales, ni les protéines de transfert des lipides (CETP ou MTP). L'ézétimibe n'altère pas le métabolisme des acides biliaires (à la différence des résines), ni le métabolisme des triglycérides (à la différence des fibrates). Ni les récepteurs *scavengers* (SRB1), ni l'expression des récepteurs d'extrusion du cholestérol (ABCA1, ABCG5 ou ABCG8), ne sont modifiés par l'ézétimibe.

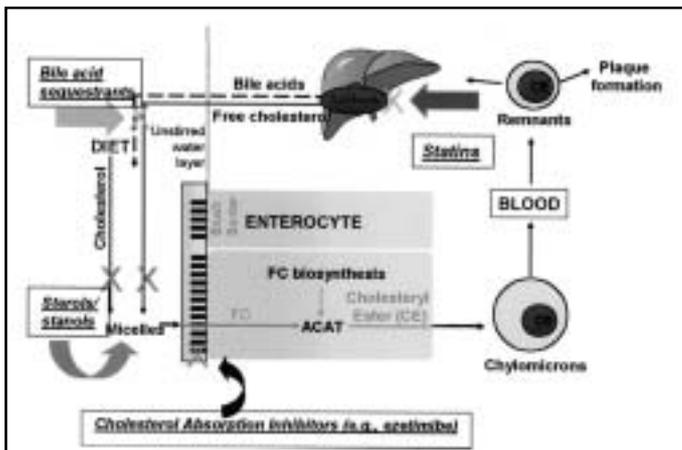


Figure 1 : Blocage par l'ézétimibe de l'absorption du cholestérol du site entérocytaire. D'après Mahley RW, Bersot TP¹³.

Tout récemment, en février 2004, dans *Science*, une équipe a mis en évidence de nouveaux récepteurs au niveau de l'absorption intestinale de cholestérol qui s'appellent les *Niemann-Pick C1Like 1 Protein* (NPC1L1)¹⁴.

Dans des études chez les souris, qui n'expriment pas ce récepteur, donc qui sont *Niemann-Pick C1L1 knockout* (NPC1L1 KO), une réduction importante de l'absorption de cholestérol est observée. Or, l'ézétimibe n'a pas d'effets chez ces souris, ce qui suggère que l'ézétimibe pourrait agir sur ces récepteurs pour bloquer l'absorption de cholestérol. Cette piste devra encore être confirmée.

Récemment, J.L. Balligand a résumé le métabolisme du cholestérol en le présentant sous la forme de deux boucles qui se régulent réciproquement¹⁵ :

- La première gère chaque jour les 1.000 mg de cholestérol biliaire qui s'ajoutent aux 300 mg de cholestérol alimentaire, dont environ la moitié est réabsorbée et transportée dans les chylomicrons, fabriqués par l'intestin.
- La deuxième boucle est constituée par la synthèse hépatique des VLDL, riches en cholestérol et en triglycérides, qui se transforment en LDL dans la circulation. Cette deuxième boucle est régulée par le contenu en cholestérol au niveau du foie. Celui-ci dépend non seulement de la synthèse hépatique de cholestérol, mais aussi de son absorption digestive. Ainsi, une réduction importante du trafic dans la boucle 1 entraîne une diminution du cholestérol hépatique et déclenche non seulement un abaissement de l'exportation de cholestérol par le foie (boucle 2), mais aussi une stimulation compensatoire de la synthèse de cholestérol par l'HMG Co-A réductase.

Ce point est crucial car il explique que l'ézétimibe n'induit pas de réduction du cholestérol plasmatique chez des animaux normo-cholestérolémiques car la synthèse hépatique de cholestérol compense parfaitement la diminution de l'absorption intestinale induite par le médicament.

De cette régulation fine, on peut prédire une efficacité modeste de l'ézétimibe prescrit seul, chez les patients avec un taux de cholestérol normal. Par contre, chez les sujets hypercholestérolémiques, l'inhibition de la boucle 1 entraîne une réduction plus importante du LDL-cholestérol plasmatique.

Le point important c'est que l'ézétimibe, inhibant l'absorption de cholestérol, et délivrant donc moins de cholestérol au foie, conduit à une activation "up-regulation" des récepteurs LDL du foie ainsi qu'à une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol^{12,16}. C'est pour cette raison que la réduction de la synthèse de cholestérol (grâce au blocage de l'HMG Co-A réductase par une statine) et l'inhibition de l'absorption de cholestérol par l'ézétimibe, auront un effet synergique sur l'abaissement du cholestérol plasmatique (Figure 2).

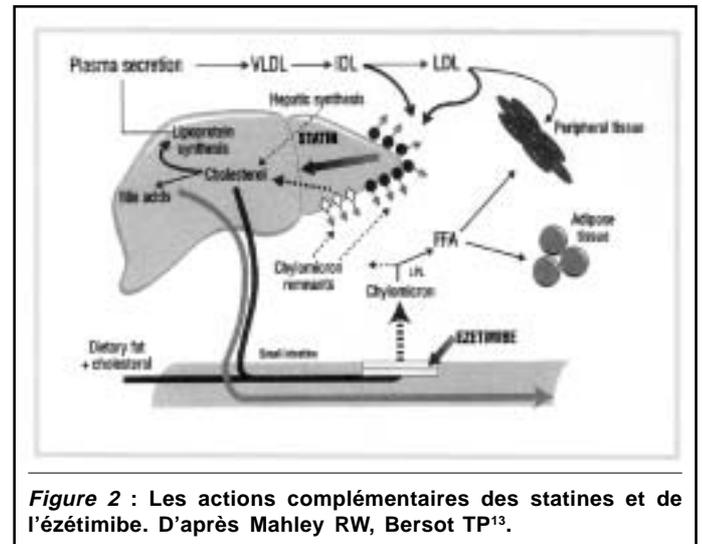


Figure 2 : Les actions complémentaires des statines et de l'ézétimibe. D'après Mahley RW, Bersot TP¹³.

L'EZETIMIBE : ETUDES ANIMALES ET HUMAINES

- Dans les **études animales**, l'ézétimibe a surtout été testé chez les souris *knockout* en apo E où il réduit l'athérosclérose. L'ézétimibe diminue le taux de cholestérol et de LDL chez les chiens nourris par une alimentation riche en cholestérol, et prévient l'hypercholestérolémie induite par un régime en graisses chez les singes¹⁰.
- Etudes en monothérapie** :
Les études de phase II et phase III avec l'ézétimibe, à la dose de 10 mg/j, ont montré, en cas d'hypercholestérolémie primaire, un abaissement de l'absorption de cholestérol de plus de 50 % avec une baisse de LDL-cholestérol à partir de la 2^{ème} semaine de 18 %, une baisse des triglycérides de 7 à 8 % et une hausse du HDL-cholestérol de 2 à 3 %. Ces résultats sont inférieurs à ceux des statines, en particulier de la simvastatine, de l'atorvastatine et la rosuvastatine¹⁷.
- Etudes en association** :
L'association de l'ézétimibe avec une statine, en raison de leur mode d'action complémentaire (inhibition de l'absorption grêle du cholestérol et inhibition de la synthèse hépatique), est particulièrement

justifiée. Cette association assure une réduction additionnelle à celle obtenue par la statine en monothérapie (Tableau).

De nombreuses études de combinaison ont été réalisées¹⁸⁻²².

- La simvastatine seule à des doses croissantes (10, 20, 40, 80 mg) a été comparée à la simvastatine à la dose de 10 mg, combinée à l'Ezétrol® à la dose de 10 mg. Cette association donne une efficacité comparable à la dose maximale de la simvastatine (- 45 %) (Figure 3).
- Cette étude a été refaite avec les autres statines (lovastatine, pravastatine, atorvastatine). L'abaissement du cholestérol lié à l'association d'atorvastatine et d'ézétimibe est équivalente à l'abaissement par l'atorvastatine seule à 80 mg (- 54 %).
- L'ézétimibe abaisse le cholestérol de 12 à 15 % supplémentaires par rapport à la statine seule, quelle que soit la dose.
- Le pourcentage de patients atteignant les buts thérapeutiques, fixés par les consensus, passe de 19 % avec une statine seule à 71 % avec l'association statine + ezétimibe.
- En cas d'hypercholestérolémie homozygote, la combinaison ezétimibe + atorvastatine ou simvastatine s'est révélée plus efficace sur le taux de LDL que des posologies de 40 à 80 mg de l'une ou l'autre statine (- 20,7 % versus - 6,7 %).
- L'association ezétimibe + statines abaisse les triglycérides d'environ 30 % et augmente le HDL d'environ 9 %.
- Par ailleurs, l'ézétimibe + les statines à faible dose abaissent aussi la hs-CRP de manière similaire à la plus haute de la statine (- 30 %)²³. Des études complémentaires sont en cours sur l'évolution des phénomènes athéroscléreux, notamment sur l'athérosclérose carotidienne (étude ENHANCE).
- D'autres études dans le syndrome métabolique, dans l'insuffisance rénale (étude SHARP) et chez les patients porteurs de sclérose de la valve aortique (SEAS) sont également en cours.
- L'association d'ézétimibe à d'autres hypolipémiants comme les fibrates²⁴ et les résines²⁵ a également montré des réductions supplémentaires des taux plasmatiques de lipides.

LE DOSSIER NOIR DE L'EZETIMIBE

1. **Les effets indésirables** de l'ézétimibe ont été étudiés durant les phases II et III du programme de développement de la molécule et ont concerné plusieurs milliers de patients¹¹ :

- En cas de **monothérapie** par ezétimibe, le profil de sécurité a été établi sur plus de 9 études pour un total de 1.691 patients.

La fréquence des effets les plus présents mais non spécifiques (infections des voies respiratoires supérieures (8,6 %), céphalées (6,6 %), lombalgies (3,9 %) arthralgies (3,4 %) et douleurs ostéo-musculaires (3,6 %)) n'est pas différente du placebo.

Tableau : Effets des statines en monothérapie ou associées à l'ézétimibe.

Molécules	Statines toutes doses confondues	Statines toutes doses confondues + ezétimibe
Pravastatine	- 25,2 %	- 38,6 %
Simvastatine	- 36,5 %	- 51,3 %
Atorvastatine	- 44,2 %	- 56,3 %

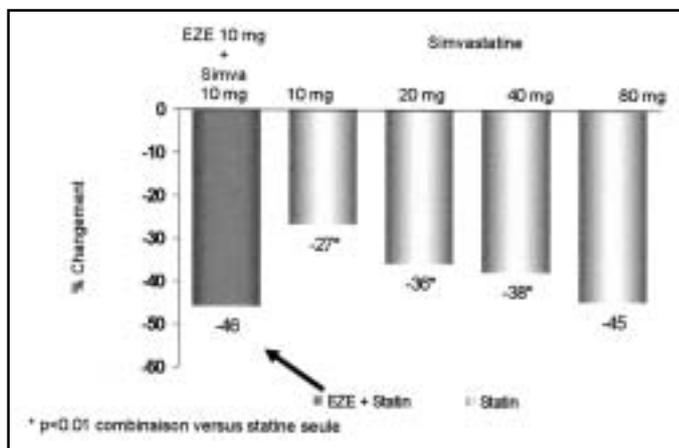


Figure 3 : Etude ezétimibe + simvastatine : efficacité sur le LDL-cholestérol. D'après Davidson. JACC 2002 ; 40 : 2125.

• En cas d'association

Sur le plan **clinique**, les effets indésirables (céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux et myalgies) sont habituellement légers et transitoires avec un taux de retrait des études dû à ces effets secondaires comparable à celui du placebo. Il n'existe pas d'évidence de rhabdomyolyse mais le nombre de sujets traités est insuffisant aujourd'hui pour évaluer exactement ce risque. Sur le plan **biologique**, il convient de retenir une élévation des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, chez 1,3 % des patients traités par ezétimibe + statines, contre 0,4 % des patients traités par statine seule. Ces élévations sont habituellement asymptomatiques et transitoires sans cholestase associée. L'élévation des CPK (10 x la limite supérieure de la normale) est comparable aux augmentations observées avec le placebo ou la statine seule.

2. Les contre-indications de l'association

L'association ezétimibe + statine n'est pas recommandée avant 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement, en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, ou lors d'élévation persistante des transaminases¹¹.

3. Les interactions de l'association

Plusieurs recommandations de prudence ont été émises en cas de **co-prescription** :

- **d'un fibrate** : prédisposition à la lithiase vésiculaire par augmentation du cholestérol biliaire ; des études sont en cours actuellement pour évaluer l'efficacité, la synergie d'effets et la tolérance de l'association fibrate + ezétimibe.

- **d'une résine** : moins de 2 heures avant ou moins de 4 heures après : risques d'interférence avec l'absorption d'ézétimibe.
- **de cyclosporine** : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'ézétimibe.

Les questions en suspens

- L'évaluation de l'efficacité de l'association statine-ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sur le long terme.
- Les résultats d'études ézétimibe + statine de longue durée (> 1 an) avec évaluation à **long terme** des transaminases et des CPK. Cependant, une étude présentée à un congrès mais non encore publiée, confirme la persistance de l'efficacité et la bonne tolérance de l'association*.
- L'estimation **pharmaco-économique** d'une épargne des statines par rapport à l'efficacité et au coût de l'ézétimibe²⁶.
- La mise sur le marché d'une **association fixe "10 mg de statine + 10 mg d'ézétimibe"** qui pourrait assurer une observance optimale ; quelles en seront les conditions de remboursement ?
- La confirmation de l'**effet anti-inflammatoire** additionnel de l'association sur la hs-CRP et son impact sur l'athérosclérose.
- L'intérêt de la **combinaison ézétimibe + fibrate** qui pourrait être indiquée dans le syndrome polymétabolique et chez les diabétiques.

LES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

1. **En catégorie Af** : hypercholestérolémie familiale homozygote

Monothérapie

- soit un CT ≥ 300 mg/dL à jeun (à 1-8 semaines d'intervalle) avec un parent du 1^{er} degré ayant présenté une atteinte artérielle avant 55 ans (M) ou 65 ans (F)
- soit un typage génétique avec mutation du récepteur LDL
- soit une intolérance ou contre-indication à la fois aux statines et aux fibrates.

Co-administration avec une statine

- en cas d'échec après 3 mois de statine à dose optimale, à savoir un CT ≥ 190 mg/dL ou LDL ≥ 115 mg/dL.

L'avis préalable d'un spécialiste (interniste, cardiologue, pédiatre) est indispensable ; la documentation d'un avis téléphonique est suffisante.

2. **En catégorie Bf** : hypercholestérolémie primaire de type IIa, y compris hypercholestérolémie familiale hétérozygote et dyslipidémie mixte

Monothérapie

- soit un CT ≥ 190 mg/dL ou LDL ≥ 115 mg/dL à jeun (1-8 semaines)
- si intolérance ou contre-indication aux statines et

aux fibrates

- si risque cardiovasculaire selon Framingham > 20 % à 10 ans ou extrapolé à 60 ans
- si antécédent documenté d'une atteinte artérielle (séquelles d'infarctus myocardique ou cérébral, artériopathie des membres inférieurs).

Co-administration avec une statine

- si échec après 3 mois de statine à dose optimale, à savoir un CT ≥ 190 mg/dL ou LDL ≥ 115 mg/dL.

L'avis préalable d'un spécialiste (interniste, cardiologue, pédiatre) est indispensable ; la documentation d'un avis téléphonique est suffisante.

CONCLUSION

Limiter l'absorption de cholestérol avec l'ézétimibe offre une nouvelle approche au traitement des hyperlipidémies et fournit l'opportunité de renforcer l'efficacité hypolipidémiante d'une statine sans accroître les effets secondaires.

En combinaison, l'ézétimibe procure, sous réserve de la confirmation d'études en cours, une alternative efficace à l'utilisation de hautes doses de statines.

Si l'efficacité des statines n'est pas dose-dépendante, leurs effets indésirables sont par contre liés à la dose et les risques de haute posologie sont bien connus : hépato-toxicité, myo-toxicité dont la rhabdomyolyse, voire néphro-toxicité.

De plus, l'ajout d'un fibrate, d'une résine ou d'acide nicotinique à une statine peut se heurter à des problèmes d'intolérance ou de mauvaise observance. C'est dans ce contexte que se positionne l'association statine + ézétimibe, en raison de sa double attaque sur le LDL-C : inhibition de sa synthèse hépatique et inhibition de son absorption intestinale.

En clair, si le but thérapeutique n'est pas atteint avec une statine à sa dose initiale, il est probablement plus indiqué d'administrer l'association statine + ézétimibe, que de doubler voire tripler la dose de la statine.

Cette stratégie ne rencontre cependant pas les conditions de remboursement qui exigent, en cas d'échec de la posologie initiale de statine, d'imposer au patient la dose optimale (?) avant de passer à l'association statine + ézétimibe.

* Lipka L, Ballantyne C, Sager P et al : Evaluation of the long-term safety and tolerability profile of ezetimibe plus atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. European Atherosclerosis Society Congress, Sevilla, avril 2004

BIBLIOGRAPHIE

1. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Full Report. 2001 : VI-9, VI-12
2. Debacker G and the Third Joint Task Force : European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003 ; 24 : 1601-10
3. Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals : A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH : Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1562-4
5. Debacker G, EUROASPIRE II Study Group : Evidence-based goals *versus* achievement in clinical practice in secondary prevention of coronary heart disease: findings in EUROASPIRE II. Atherosclerosis 2002 ; 2 (Suppl) : 13-6
6. Pearson TA, Laurora I, Chu H et al : The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) : A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 459-67
7. Leitersdorf E : Selective cholesterol absorption inhibition : A novel strategy in lipid-lowering management. Int J Clin Pract 2002 ; 56 : 116-9
8. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA : Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. Pharmacotherapy 2000 ; 20 : 270-9
9. Nguyen TT : The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. J Nutr 1999 ; 129 : 2109-12
10. Catapano AL : Ezetimibe : A selective inhibitor of cholesterol absorption. Eur Heart J 2001 ; 3 (suppl E) : E6-10
11. van Heek M, France CF, Compton DS et al : *In vivo* metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. J Pharmacol Exp Ther 1997 ; 283 : 157-63
12. Subhop T, Lütjohann D, Kodal A et al : Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation 2002 ; 106 : 1943-8
13. Mahley RW, Bersot TP : Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In : Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, Mc Graw-Hill ; 2001 : 971-2002
14. Altmann SN, Davis Jr HR, Zhv LJ et al : Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004 ; 303 : 1201-4
15. Balligand JL : Traitement hypolipémiant combiné pour une prise en charge efficace de l'hypercholestérolémie : nouvel appoint de l'ézetimibe. Louvain Médical 2004 ; 123 : 132-6
16. Stein EA : An investigative look : Selective cholesterol absorption inhibitors-embarking on a new standard of care. Am J Manag Care 2002 ; 8 : S36-9 ; discussion S45-7
17. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al, for the Ezetimibe Study Group : Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 1092-7
18. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group : Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002 ; 105 : 2469-75
19. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al : Effects of ezetimibe with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2003 ; 107 : 2409-15
20. Davidson MH, Mc Garry Th, Bettis R et al : Ezetimibe coadministered in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 : 2125-34
21. Gagné C, Bays H, Weiss S et al : Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia, Am J Cardiol 2002 ; 90 : 1084-91
22. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al : Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003 ; 24 : 729-41
23. Sager PJ, Melani L, Lipka L et al : Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on hs CRP. Am J Cardiol 2003 ; 92 : 1414-8
24. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC et al : Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. Curr Med Res Opin 2004 ; 20 : 1197-207
25. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballantyne CM : Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004 ; 94 : 795-7
26. Vytorin : A combination of ezetimibe and simvastatin. Med Lett Drugs Ther 2004 ; 46 : 73-4

Correspondance et tirés à part :

J. DUCOBU
C.H.U. Tivoli
Service de Médecine Interne
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière

Travail reçu le 25 juin 2004 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} octobre 2004.

* * *