



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie, Métabolisme,
Prévention Maladies Cardiovasculaires,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les recommandations publiées par l'AFSSAPS en 2005 permettent de prendre en charge la plupart des patients. Toutefois, si une monothérapie par hypolipémiant ne suffit pas à abaisser le taux de LDL-cholestérol jusqu'aux objectifs thérapeutiques ou laisse persister des taux sériques de triglycérides trop élevés et/ou des valeurs de HDL-cholestérol trop basses, il est possible d'envisager chez certains patients une association d'hypolipémiants.

A cet effet, la nouvelle Société Française d'Athérosclérose a édicté en octobre 2006 une série de recommandations. Dans cet article, nous résumons les recommandations chez le patient non à l'objectif en monothérapie sous statine.

Pour l'heure, celles-ci reposent sur un consensus d'experts, puisqu'on attend encore les résultats de plusieurs études randomisées visant à montrer le bénéfice clinique (et pas seulement biologique) de telles associations.

Deux attitudes doivent être séparées : d'une part choisir un objectif plus bas que 0,70 g/L (cela concerne surtout les sujets à très haut risque) et décider d'une bithérapie chez le patient qui n'est pas à l'objectif souhaité. Cela nécessite de bien évaluer le rapport bénéfice-risque.

Quand proposer une association d'hypolipémiants chez un patient non à l'objectif thérapeutique sous monothérapie ?

Les patients dyslipidémiques ont un risque accru de maladies cardiovasculaires. Des recommandations ont été proposées par l'AFSSAPS en 2005 et restent la base de la stratégie thérapeutique. Toutefois, pour les patients non à l'objectif, il est proposé que la conduite à tenir soit discutée au cas par cas et soit laissée au jugement du clinicien [1].

Cet article a pour objectif de préciser l'attitude thérapeutique à adopter chez un patient non à l'objectif thérapeutique sous monothérapie par statine et la place des associations d'hypolipémiants en pratique courante. Ce texte est largement inspiré des recommandations de la nouvelle Société Française d'Athérosclérose préparées par Michel Farnier (Dijon), coordinateur du groupe, Fabrice Bonnet (Lyon), Eric Bruckert (Paris), Jean Ferrières (Toulouse) et François Paillard (Rennes).

■ CONDUITE A TENIR POUR UTILISER UNE ASSOCIATION D'HYPOLIPÉMIANTS

1. – Conditions préalables à remplir avant de discuter une association

>>> Tout patient non à l'objectif thérapeutique sous monothérapie doit d'abord bénéficier d'un renforcement des mesures hygiéno-diététiques. De plus, le contrôle des autres facteurs de risque vasculaire devra être optimisé.

>>> Une association ne sera discutée que chez des patients chez lesquels l'observance de la monothérapie est bonne, évaluée à au moins 80 %.

>>> La décision d'associer des hypolipémiants doit tenir compte du terrain du patient, en particulier de son espérance de vie et de la présence ou non de comorbidités. Un âge inférieur à 80 ans paraît être raisonnable pour accepter une association.

>>> Compte tenu des variations couramment observées dans les paramètres biologiques en fonction des circonstances de dosage, il faut que les objectifs thé-

rapéutiques n'aient pas été atteints sous monothérapie lors au moins de deux vérifications des paramètres biologiques à jeun.

>>> Une association d'hypolipémiants ne pourra être proposée que si la tolérance de la monothérapie est satisfaisante.

2. – Arguments en faveur de l'initiation d'une association d'hypolipémiants

Chez un patient non à l'objectif thérapeutique, les principaux arguments en faveur de l'initiation d'une association d'hypolipémiants sont les suivants :

● La sévérité des anomalies biologiques

La décision d'initier une association doit tenir compte du niveau des anomalies biologiques persistant sous monothérapie. Le taux de LDL-cholestérol (LDL-C) étant le paramètre le plus important à prendre en compte dans l'état actuel de nos connaissances, une association d'hypolipémiants est licite lorsque les objectifs thérapeutiques proposés dans les recommandations de l'AFFSAPS [1] ne sont pas atteints sur deux dosages successifs.

Pour les paramètres HDL-cholestérol (HDL-C) et triglycérides (TG), compte tenu de la variabilité dans les dosages et de l'absence d'objectifs thérapeutiques précis à atteindre, il est proposé de réserver la décision d'instaurer une association aux circonstances suivantes :

- pour le HDL-C, patients pour lesquels le taux est inférieur à 0,35 g/L chez l'homme et 0,40 g/L chez la femme,
- pour les TG, patients pour lesquels le taux reste supérieur à 2,5 g/L sous régime bien suivi.

● Une mauvaise réponse à une monothérapie

La notion d'une réponse faible à une monothérapie est également utile pour décider d'une association. La définition d'une réponse insuffisante reste toutefois imprécise. Une mauvaise réponse peut être retenue si la baisse du LDL-C est nettement inférieure à celle attendue avec la molécule et la dose choisies.

● L'absence de contre-indication à l'association choisie

● Enfin, la sévérité du risque

Une association d'hypolipémiants est à réserver aux patients à haut risque cardiovasculaire :

- patients ayant une hypercholestérolémie monogénique familiale sévère,

- patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire avérée,
- patients diabétiques de type 2 à haut risque,
- patients ayant un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans.

Les trois dernières catégories correspondent à celles des patients à haut risque des recommandations de l'AFFSAPS [1].

Une association d'hypolipémiants est d'autant plus justifiée pour les patients considérés comme à "très haut risque vasculaire". Les dernières recommandations du NCEP ATP III [2] classent dans la catégorie "très haut risque" les patients ayant une maladie cardiovasculaire avérée plus soit des facteurs de risque majeur multiples (en particulier le diabète), soit des facteurs de risque sévères et non contrôlés (en particulier persistance d'un tabagisme), soit les facteurs de risque multiples du syndrome métabolique, soit enfin les patients au décours d'un syndrome coronaire aigu. Les patients avec artériopathie clinique symptomatique appartiennent aussi à cette catégorie "très haut risque vasculaire".

3. – Arguments pour le maintien d'une association d'hypolipémiants

Les arguments essentiels pour le maintien d'une association sont :

- la bonne tolérance clinique de cette association,
- une efficacité biologique prouvée,
- et une surveillance clinique et biologique régulière.

■ BÉNÉFICES DES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les **tableaux I et II** résument les données sur l'efficacité des produits en monothérapie [3-6]. Aucune étude de prévention cardio-

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatine	-	15 %	21 %	27 %	33 %
Pravastatine	15 %	20 %	24 %	29 %	33 %
Lovastatine	-	21 %	29 %	37 %	45 %
Simvastatine	23 %	27 %	32 %	37 %	42 %
Atorvastatine	31 %	37 %	43 %	49 %	55 %
Rosuvastatine	38 %	43 %	48 %	53 %	-

Tableau I : Effet des statines sur le LDL-C (% de baisse) en fonction de la dose (à partir de 164 études randomisées contre placebo) [3].

Fibrates	Nombre d'essais	Nombre de sujet	HDL-C	Nombre d'essai	Nombre de sujets	Triglycérides
Bézafibrate	12	5161	+ 11,0 %	13	5177	- 30,7 %
Ciprofibrate	2	91	+ 10,0 %	2	91	- 45,0 %
Fénofibrate	15	1457	+ 10,2 %	15	1457	- 40,1 %
Gemfibrozil	17	7461	+ 10,7 %	16	7441	- 47,9 %

Tableau II : Effet des fibrates sur les taux de triglycérides et de HDL-C (à partir de 53 essais avec groupe contrôle) [5].

vasculaire avec objectifs cliniques n'a validé l'utilisation d'une association thérapeutique d'hypolipémiants. Les bénéfices des associations thérapeutiques sont donc limités à des bénéfices additionnels biologiques et à des bénéfices issus d'études utilisant des marqueurs intermédiaires de l'athérosclérose.

1. – Bénéfices additionnels biologiques

Les données sur les bénéfices additionnels biologiques, résumées dans le **tableau III**, seront limitées aux 4 catégories d'associations d'hypolipémiants mentionnées dans les recommandations de l'AFSSAPS de mars 2005 de prise en charge des dyslipidémies [1], à savoir les associations statine + ézétimibe et statine + résine pour abaisser le LDL-C et statine + acide nicotinique et statine + fénofibrate pour agir sur les TG et le HDL-C.

● Association statine + ézétimibe

Plusieurs études montrent de façon concordante que chez des patients non à l'objectif LDL-C sous statine, l'addition d'ézétimibe 10 mg permet d'obtenir une baisse complémentaire du LDL-C de l'ordre de 25 %. Ainsi, dans l'étude EASE [7], la baisse complémentaire du LDL-C est de 25,8 % avec l'ézétimibe contre 2,7 % dans le groupe placebo. Parallèlement, l'addition d'ézétimibe induit une baisse additionnelle modérée, mais significative des TG (de l'ordre de 10 %) avec une

	LDL-C	TG	HDL-C
Statine + ézétimibe	↓↓	↓	↔
Statine + résine	↓↓	↔	↔
Statine + fénofibrate	↓	↓↓	↑
Statine + acide nicotinique	↓	↓	↑↑

LDL-C : LDL-cholestérol ; HDL-C : HDL-cholestérol, TG : triglycérides.

Tableau III : Effets biologiques attendus des associations statine-autre agent hypolipémiant.

tendance à une augmentation minimale du HDL-C (souvent entre 1 et 3 %). L'effet complémentaire d'abaissement du LDL-C permet d'atteindre l'objectif thérapeutique pour une large proportion de patients non à l'objectif sous statine. A titre d'exemple, dans l'étude EASE, 71 % des patients ont atteint l'objectif thérapeutique après addition d'ézétimibe contre 20,6 % dans le groupe placebo.

Une association fixe ézétimibe/simvastatine a été développée avec deux dosages disponibles en France (EZE/SIMVA) 10/20 mg et 10/40 mg. Les baisses moyennes de LDL-C sont de l'ordre de 51 % avec (EZE/SIMVA) 10/20 et de 55 à 57 % avec (EZE/SIMVA) 10/40. Les augmentations du HDL-C sont de l'ordre de 8 à 9 % et la baisse des TG de l'ordre de 30 %.

● Statine + résine

Aucune étude n'a évalué de façon précise, chez des patients traités par statine, l'effet complémentaire d'abaissement du LDL-C lors de l'ajout de colestyramine, seule résine disponible en France. Il est toutefois bien connu que l'effet sur le LDL-C est additif entre statine et résine. Des études récentes ont eu lieu avec une nouvelle résine, le colesévelam non disponible en France : l'effet additif sur la réduction du LDL-C est confirmé lors d'associations soit avec la simvastatine [8], soit avec l'atorvastatine [9]. L'effet sur les TG en addition à une statine est variable, mais sans abaissement complémentaire significatif par rapport à ce qui est obtenu sous monothérapie par statine. L'augmentation du HDL-C est également variable selon les études, avec parfois tendance à un effet additionnel par rapport à la statine en monothérapie.

● Statine + acide nicotinique

Aucune étude randomisée ne permet de préciser l'effet additif de l'acide nicotinique chez des patients en cours de traitement par statine. En association avec une statine [10], les effets globaux sur les paramètres lipidiques dépendent de la nature et de la dose de la statine, de la forme de l'acide nicotinique et de sa dose, et surtout du type de dyslipidémie traitée. L'efficacité de

Arguments en faveur de l'initiation d'une association d'hypolipémiants

- La sévérité des anomalies biologiques : la décision d'initier une association doit tenir compte du niveau des anomalies biologiques persistantes sous monothérapie. Le taux de LDL-C étant le paramètre le plus important à prendre en compte dans l'état actuel de nos connaissances, une association d'hypolipémiants est licite lorsque les objectifs thérapeutiques proposés dans les recommandations de l'AFSAPS ne sont pas atteints sur deux dosages successifs.
- Une mauvaise réponse à une monothérapie.
- L'absence de contre-indication à l'association choisie.
- Enfin, la sévérité du risque : une association d'hypolipémiants est à réserver aux patients à haut risque cardiovasculaire.

l'association fixe (non disponible en France) lovastatine/acide nicotinique à libération prolongée a été comparée à l'atorvastatine et la simvastatine [11] : dans cette étude, et par rapport au taux basal, l'association lovastatine 40 mg/acide nicotinique 1 g diminue le LDL-C de 38 %, augmente le HDL-C de 20 % et diminue les TG de 30 %, avec une réduction de la Lp(a) de 14 %. Avec l'association lovastatine 40 mg/acide nicotinique 2 g, le LDL-C diminue de 42 %, le HDL-C augmente de 32 %, les TG baissent de 49 % et la Lp(a) de 21 %.

● Statine + fibrate

L'association entre une statine à dose usuelle et un fibrate permet d'obtenir des réductions du LDL-C au-delà de 40 % et des TG jusqu'à 50 %, et une augmentation du HDL-C de plus de 20 % [12]. Toutefois, peu d'études ont évalué de façon précise l'effet additionnel d'un fibrate chez des patients avec hyperlipidémie mixte traitée par statine. L'étude la plus importante [13] a montré que l'addition de fénofibrate 160 mg à la simvastatine 20 mg permet d'abaisser en complément le LDL-C de 5,4 %, les TG de 23 %, et d'augmenter le HDL-C d'environ 9 %. Les données récentes de la littérature sont surtout disponibles avec le fénofibrate, seul fibrate mentionné dans les recommandations françaises [1] comme pouvant être associé à une statine après avis spécialisé.

2. – Bénéfices cliniques

Aucune étude de prévention cardiovasculaire avec objectif clinique n'est disponible avec une association d'hypolipémiants. Plusieurs études sont en cours de réalisation comme par exemple avec les associations simvastatine + ézétimibe, simvastatine + fénofibrate, simvastatine + niacine.

Des arguments en faveur d'un bénéfice clinique de l'association simvastatine/acide nicotinique peuvent être tirés de l'étude de régression de l'athérome coronaire HATS [14]. Dans cette étude, les modifications lipidiques sont associées avec une régression significative de la sténose coronaire de 0,4 % dans le groupe simvastatine/niacine par comparaison à une progression de 3,9 % dans le groupe placebo. Cette étude ne donne toutefois pas d'élément de comparaison directe entre statine en monothérapie et association statine + acide nicotinique.

Seule l'étude ARBITER 2 [15] a comparé des patients coronariens avec HDL-C bas traités soit par statine seule, soit par l'association statine/niacine. Cette étude a évalué l'évolution de l'épaisseur intima-média (EIM) comme marqueur intermédiaire. Après un an de traitement, l'EIM a augmenté significativement dans le groupe placebo et est restée inchangée dans le groupe niacine, la différence de progression de l'EIM entre les deux groupes niacine et placebo n'atteignant toutefois pas la significativité.

Enfin, l'étude AFREGS [16] a évalué le bénéfice d'une triple association gemfibrozil + niacine + colestyramine par rapport à un placebo chez des patients coronariens avec HDL-C bas. La variation de la sténose coronaire est significative entre les groupes traitement actif (- 0,8 %) et placebo (+ 1,4 %).

Dans ces trois essais de régression d'un athérome coronaire ou carotidien, il existe de façon constante une tendance à la réduction des événements cliniques, événements toutefois peu nombreux compte tenu des faibles échantillons de patients traités.

■ DONNEES DE TOLERANCE DES BITHÉRAPIES AVEC LES STATINES

Par rapport au risque potentiel de chacun des médicaments en monothérapie, les associations statine-résine et statine-acide nicotinique ne paraissent pas engendrer d'intolérances spécifiques cliniques ou biologiques. Lors de l'association statine-ézétimibe, l'incidence des élévations des transaminases est légèrement supérieure à celle observée sous statine seule.

C'est surtout l'association statine-fibrate qui pose des problèmes particuliers et spécifiques d'utilisation et de surveillance. En effet, l'association statine-fibrate expose globalement à un risque accru de toxicité hépatique et surtout musculaire. En fait, le surrisque de rhabdomyolyse a été sans doute surévalué au départ, et de nombreuses données récentes montrent que ce risque existe essentiellement avec le gemfibrozil, sans surrisque significatif avec le fénofibrate [17]. Tou-

Conditions préalables à remplir avant de discuter une association

- Après renforcement des mesures hygiéno-diététiques et contrôle des autres facteurs de risque vasculaire.
- Patients observants.
- Patient âgé de moins de 80 ans et sans co-morbidités.
- Après au moins deux vérifications des paramètres biologiques à jeun.
- Une association d'hypolipémiants ne pourra être proposée que si la tolérance de la monothérapie est satisfaisante.

tefois, les données de tolérance à long terme avec l'association statine-fénofibrate sont encore limitées. C'est la raison pour laquelle cette association est classiquement déconseillée et n'est possible qu'après avis spécialisé et sous surveillance clinique et biologique rigoureuse et régulière. Cette association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé et chez le sujet avec insuffisance rénale débutante.

■ LES ASSOCIATIONS D'HYPOLIPÉMIANTS: LES AMM

1. – Associations statine-résine

Aucune mention particulière ne figure dans l'AMM de la colestyramine vis-à-vis de l'association possible avec une statine. Le colesevelam, non disponible en France, pourrait avoir une AMM en association à une statine chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire isolée insuffisamment contrôlée par une statine seule [1].

2. – Associations statine-ézétimibe

L'ézétimibe est indiqué en association avec une statine comme traitement adjuvant au régime chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. L'ézétimibe est également indiqué en association avec une statine comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote. L'association fixe simvastatine/ézétimibe est indiquée comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patient non contrôlé de façon appropriée par une statine seule,
- patient recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

L'association fixe simvastatine/ézétimibe est également indiquée comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

3. – Associations statine-acide nicotinique

L'acide nicotinique LP est indiqué en association avec une statine lorsque l'effet d'abaissement du cholestérol est insuffisant chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée caractérisée par des taux élevés de LDL-C, de TG et de faibles taux de HDL-C, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.

4. – Associations statine-fibrate

Seule l'association statine-fénofibrate, classiquement déconseillée, peut être utilisée après avis spécialisé [1]. En pratique, cette association est licite chez des patients à haut risque (essentiellement prévention secondaire et diabétique de type 2 à haut risque) ayant des taux de TG et/ou de HDL-C non normalisés sous statine (cela ne correspond pas à une AMM officielle).

■ LE CHOIX DE L'ASSOCIATION CHEZ LE PATIENT NON A L'OBJECTIF SOUS STATINE

Lorsque persistent un ou plusieurs paramètres lipidiques non à l'objectif chez un patient traité par statine, plusieurs options thérapeutiques sont possibles, le choix étant guidé essentiellement par le type d'anomalie persistant sous monothérapie. Les avantages et les inconvénients de ces associations ainsi que les conditions d'utilisation sont résumés dans le **tableau IV**.

En pratique, les situations cliniques les plus fréquentes sont les suivantes :

● *Patient avec LDL-C augmenté, TG et HDL-C normaux*

Les associations thérapeutiques à privilégier sont statine + ézétimibe ou statine + résine.

● *Patient avec LDL-C normalisé, mais TG et/ou HDL-C non aux objectifs*

Les associations à privilégier sont l'association statine + fibrate (à l'exclusion du gemfibrozil) et l'association statine + acide nicotinique. En raison de l'absence de données de tolérance à long terme de l'association statine + fibrate lors de

	Points forts	Points faibles	Conseils d'utilisation
Statine + ézétimibe	<ul style="list-style-type: none"> ● Abaissement complémentaire du LDL-C ● Facilité d'utilisation ● Bonne tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> ● Absence de données d'études de prévention ou d'études avec marqueurs intermédiaires 	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient non à l'objectif LDL-C sous statine ● Surveillance hépatique (transa) et musculaire (CPK si douleurs)
Statine + résine	<ul style="list-style-type: none"> ● Abaissement complémentaire du LDL-C (dépendant de la dose de résine) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tolérance digestive médiocre aux posologies importantes ● Risque d'interférence avec d'autres traitements 	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient avec hypercholestérolémie pure non à l'objectif LDL-C sous statine ● Augmentation progressive des doses ● Nécessité de prendre la colestyramine à distance des autres traitements (1 à 2 heures avant ou 4 heures après)
Statine + acide nicotinique	<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité complémentaire sur les paramètres TG et HDL-C (voire LDL-C et Lp(a)) ● Données d'étude de régression plutôt positives 	<ul style="list-style-type: none"> ● Difficulté à utiliser les doses utiles (1 à 2 g/j) en raison de la présence de flush ● Absence de données précises d'efficacité et de sécurité d'emploi en association avec une statine 	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient traité par statine avec TG élevés et/ou HDL-C bas ● Augmentation progressive des doses ● Surveillance hépatique (transa) et musculaire (CPK si douleurs) ● Surveillance de la glycémie chez diabétiques et potentiellement diabétiques et de l'uricémie
Statine + fibrate	<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité complémentaire sur les paramètres TG et HDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> ● Peu d'effet complémentaire sur le LDL-C ● Augmentation du risque musculaire (surtout avec le gemfibrozil) et hépatique ● Absence de données d'études de prévention ou d'études avec marqueurs intermédiaires ● Pour le fénofibrate, résultats non probants de FIELD chez des diabétiques de type 2 	<ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indication de l'association statine + gemfibrozil ● Association possible : statine + fénofibrate (sur avis spécialisé) ● Nécessité d'une surveillance clinique et biologique régulière (transa, CPK et créatininémie avant association, après 1 mois, puis tous les 4 mois)

Tableau IV : Avantages et inconvénients des principales associations d'hypolipémiants.

l'utilisation en médecine générale, un avis spécialisé est souhaitable avant d'initier ce type d'association.

Ces deux associations statine + fibrate et statine + acide nicotinique ne sont à envisager qu'après échec du renforcement des mesures hygiéno-diététiques, l'élévation des triglycérides étant très sensible à ces mesures. Il paraît raisonnable de ne proposer ce type d'association que chez des patients pour lesquels les TG restent > 2,5 g/L et le HDL-C < 0,35 g/L chez l'homme, et < 0,40 g/L chez la femme après renforcement des mesures hygiéno-diététiques.

● **Patient pour lequel aucun des paramètres LDL-C, TG et HDL-C n'est à l'objectif**

Pour ces patients, l'atteinte de l'objectif LDL-C doit être prioritaire. La décision thérapeutique est le plus souvent effectuée au cas par cas, mais schématiquement l'attitude peut se résumer comme suit :

- pour un patient avec élévation modérée des triglycérides, le choix de l'association de première intention est l'association statine + ézétimibe,
- pour un patient avec élévation franche des triglycérides et

LDL-C proche de l'objectif thérapeutique, l'association statine + fibrate (à l'exception du gemfibrozil) est plutôt celle utilisée en première intention, l'association statine + acide nicotinique étant une autre alternative,

– pour un patient avec élévation franche des triglycérides, HDL-C bas et LDL-C nécessitant une baisse complémentaire d'au moins 10 %, le choix de première intention est l'association statine + acide nicotinique. En effet, lors de l'association statine + fibrate, l'abaissement complémentaire du LDL-C n'est que modeste.

Dans des formes particulièrement sévères d'hyperlipidémies mixtes, pour des patients à haut risque et sur avis spécialisé, peuvent se discuter des trithérapies de type statine + ézétimibe + fibrate (à l'exception du gemfibrozil) ou statine + ézétimibe + acide nicotinique.

■ CONCLUSION

Pour atteindre les objectifs thérapeutiques recommandés sur les paramètres lipidiques, une association d'hypolipémiants

est à envisager pour de plus en plus de patients à haut risque cardiovasculaire ou présentant une dyslipidémie sévère. La décision d'associer des hypolipémiants ne doit pas être prise sans avoir vérifié les conditions préalables, en particulier optimisation des mesures hygiéno-diététiques et bonne tolérance de la monothérapie, et doit tenir compte de l'observance au traitement et de l'absence de contre-indication à l'association envisagée. Si une association d'hypolipémiants est nécessaire, elle doit être maintenue au long cours, ce qui impose une bonne tolérance clinique et biologique de cette association et une efficacité au moins biologique vérifiée.

Le choix de l'association d'hypolipémiants reste encore difficile et dépend essentiellement pour l'instant de critères biologiques, cela en l'absence de résultats d'études de prévention cardiovasculaire. De nouvelles stratégies d'associations d'hypolipémiants vont se développer dans l'avenir et plusieurs études de prévention cardiovasculaire en cours doivent préciser pour quel type de patients une association doit être utilisée plutôt qu'une autre. ■

Bibliographie

1. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations mars 2005. www.agmed.sante.gouv.fr
2. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CNB *et al.* for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110: 227-39.
3. LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003; 326: 1423-9.
4. KNOPP RH, DUJOVNE CA, LE BEAUT A, LIPKA LJ, SURESH R, VELTRI EP (Ezetimibe Study Group). Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*, 2003; 57: 363-8.
5. BIRMOHUN RS, HUTTEN BA, KASTELEIN JJP, STROES ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 185-97.
6. KNOPP RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*, 1999; 341: 498-511.
7. PEARSON TA, DENKE MA, MCBRIDE PE *et al.* A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL-cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin Effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*, 2005; 80: 587-95.
8. KNAPP HH, SCHROTT H, MA P *et al.* Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2001; 110: 352-60.
9. HUNNINGHAKE D, INSULL W, TOTTH P, DAVIDSON D, DONOVAN JM, BURKE SK. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*, 2001; 158: 407-16.
10. JACOBSON TA. Combination lipid-altering therapy: an emerging treatment paradigm for the 21st century. *Curr Atheroscler Rep*, 2001; 3: 373-82.
11. BAYS HE, DUJOVNE CA, MC GOVERN ME *et al.* Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the Advicor versus other cholesterol-modulating agents trial evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol*, 2003; 91: 667-72.
12. FARNIER M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative. A critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003; 3: 169-78.
13. GRUNDY SM, VEGA GL, YUAN Z, BATTISTI WP, BRADY WE, PALMISANO J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*, 2005; 92: 462-8.
14. BROWN BG, ZHAO XQ, CHAIT A *et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1583-92.
15. TAYLOR AJ, SULLENBERGER LE, LEE HJ *et al.* Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*, 2004; 110: 3512-7.
16. WHITNEY EJ, KRASUSKI RA, PERSONIUS BE *et al.* A randomised trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 95-104.
17. CORSINI A, BELLOSTA S, DAVIDSON MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol*, 2005; 96 (Suppl.): 44K-49K.