



[Accueil du site](#) > [Ressources Médicales](#) > [Aide Médicale dans la démarche décisionnelle](#)

Recommandations de la NSFA

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

Groupe de travail constitué de : Michel FARNIER (Dijon) coordinateur du groupe, Fabrice BONNET (Lyon), Eric BRUCKERT (Paris), Jean FERRIERES (Toulouse), François PAILLARD (Rennes)



Mots-clés ([tous les mots-clés](#)) [[ézétimibe](#)] [[cholestyramine](#)] [[colesevelam](#)] [[fibrates](#)] [[hypercholestérolémie](#)] [[statines](#)]

I. INTRODUCTION

Les patients dyslipidémiques ont un risque accru de maladies cardiovasculaires lié à l'athérosclérose et la prise en charge thérapeutique de ces patients repose sur des mesures hygiéno-diététiques, sur le contrôle des autres facteurs de risque vasculaire et si nécessaire sur l'utilisation de traitements hypolipémiants. Parmi les hypolipémiants, les statines se sont largement imposées en raison des preuves cliniques apportées par les études de prévention réalisées avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ainsi l'abaissement des concentrations sériques de LDL-cholestérol (LDL-C) est considéré comme le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants. Ce n'est qu'en cas d'élévation franche et isolée des triglycérides qu'une autre classe médicamenteuse s'impose en première intention. Pour un certain nombre de patients à haut risque cardiovasculaire ou présentant une dyslipidémie sévère, la monothérapie par hypolipémiant s'avère insuffisante pour atteindre les objectifs thérapeutiques recommandés.

Ce document a pour objectif de préciser l'attitude thérapeutique à adopter chez un patient non à l'objectif thérapeutique sous monothérapie par hypolipémiant et la place des associations d'hypolipémiants en pratique courante. Ces recommandations sont donc complémentaires de celles de mars 2005 de l'AFSSAPS [1]. Ces recommandations représentent un consensus d'experts dans la mesure où les preuves apportées par des essais cliniques de prévention cardiovasculaire sont pour l'instant inexistantes.

II. CONDUITE A TENIR POUR UTILISER UNE ASSOCIATION D'HYPOLIPEMIANTS

Avant même d'envisager les circonstances dans lesquelles une association d'hypolipémiants peut être nécessaire et la place des différentes associations, il convient d'insister sur les conditions préalables à vérifier pour décider ou non d'une telle association et de préciser les arguments en faveur de l'initiation d'une association d'hypolipémiants et de son maintien.

1. Conditions préalables à remplir.

1. Tout patient non à l'objectif thérapeutique sous monothérapie doit déjà bénéficier d'un renforcement des mesures hygiéno-diététiques. De plus le contrôle des autres facteurs de risque vasculaire devra être optimisé.
2. Une association ne sera discutée que chez des patients pour lesquels l'observance de la monothérapie est bonne, évaluée à au moins 80%.
3. 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 co-morbidité. Un âge inférieur à 80 ans paraît être raisonnable

Sommaire

I. INTRODUCTION
II. CONDUITE A TENIR POUR (...)
III. RESUME SUR L'EFFICACITE
IV. BENEFICES DES ASSOCIATIONS
V. DONNEES DE TOLERANCE
VI. DONNEES D'OBSERVANCE
VII. LES ASSOCIATIONS D'HYPOLIP
VIII. LE PATIENT NON A (...)
IX. LE PATIENT NON A L'OBJECTIF
X. LE PATIENT INTOLERANT (...)
XI. CONCLUSION

pour accepter une association.

4. Compte tenu des variations couramment observées dans les paramètres biologiques en fonction des circonstances de dosage, il faut que les objectifs thérapeutiques n'aient pas été atteints sous monothérapie lors d'au moins deux vérifications des paramètres biologiques à jeun.
5. Une association d'hypolipémiants ne pourra être proposée que si la tolérance de la monothérapie est satisfaisante.

En résumé, chez un patient ayant une bonne observance à une monothérapie bien tolérée, une association d'hypolipémiants est à proposer après optimisation des mesures hygiéno-diététiques si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints sur deux dosages successifs, et en tenant compte du terrain du patient.

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 :

1. 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'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.
2. 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 choisie.
3. L'absence de contre-indication à l'association choisie.
4. 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 évènement 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 majeurs 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 qui sera détaillée pour chaque type d'association envisageable.

III. RESUME SUR L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS HYPOLIPEMIANTS UTILISES EN MONOTHERAPIE

Compte tenu de la multiplicité des données pour chaque classe ou produit majeur, ce texte se limite aux indications

de l'AFSSAPS (recommandations mars 2005) (1), et aux données de méta-analyses disponibles.

1. Les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Les données des recommandations

En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse du cholestérol et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant. Les statines peuvent faire baisser la concentration de cholestérol total de 20 à 50%, la concentration du LDL-C de 25 à 60%, et la concentration des TG de 15 à 30%. Les statines peuvent augmenter de 5 à 12% la concentration de HDL-C. L'effet sur le LDL-C est dose-dépendant.

Les données en méta-analyse

Plusieurs méta-analyses sont disponibles sur l'effet des statines au niveau des paramètres lipidiques (principalement le LDL-C) et au niveau du bénéfice cardiovasculaire. La baisse du LDL-C dans les essais contrôlés d'efficacité biologique est plus importante que dans les essais d'intervention avec objectifs cliniques du fait des abandons de traitement ou des ajouts de statine dans le groupe placebo. Dans les études de courte durée [3], les effets sur le LDL-C en fonction de la dose et de la statine sont indiqués dans le [tableau 1](#). La diminution du LDL-C en monothérapie est donc comprise entre 15% (doses minimales) et 55% (doses maximum).

Tableau 1. Effet des statines sur le LDL-C (% de baisse) en fonction de la dose (à partir de 16 études randomisées contre placebo [3])

		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%	–	

2. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

Les données des recommandations

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Dans l'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe a significativement réduit, comparativement au placebo, le cholestérol total (13%), le LDL-C (19%), l'apolipoprotéine B (14%) et les TG (8%) et a augmenté le HDL-C (3%) [1].

Les données en méta-analyse

Il n'existe pas de méta-analyse disponible avec le produit en monothérapie. Par contre une analyse poolée des 2 essais contrôlés de phase III a été publiée [4].

3. Les fibrates

Les données des recommandations

Les fibrates diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines VLDL qui assurent le transport des triglycérides dans le plasma et augmentent leur catabolisme. Par ce mécanisme, les fibrates augmentent la lipolyse, diminuent les triglycérides et induisent aussi une augmentation du HDL-C.

Ces molécules permettent d'obtenir une baisse du cholestérol total et du LDL-C, de 10 à 30%. Ils augmentent la concentration de HDL-C de 10 à 15% et sont particulièrement efficaces sur la baisse de la concentration des TG, de l'ordre de 40 à 50%.

Les données en méta-analyse

Une méta-analyse récente précise l'effet des fibrates sur les triglycérides et le HDL-C [5] ([Tableau 2](#)).

Tableau 2. Effet des fibrates sur les taux de triglycérides et de HDL-C (à partir de 53 essais avec groupes contrôle) [5]

Fibrates	Nombre d'essais	Nombre de sujets	HDL-C	Nombre d'essais	Nombre de sujets	Triglycérides
Bézaafibrate	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%

4. Les résines échangeuses d'ions

Les données des recommandations

La colestyramine est la seule résine disponible en France. En diminuant l'absorption intestinale des acides biliaries, elle interrompt le cycle entéro-hépatique et entraîne une augmentation de la demande hépatique en cholestérol pour la synthèse des acides biliaries et par conséquent, stimule les récepteurs hépatiques des LDL.

La colestyramine diminue la concentration sanguine de cholestérol total et du LDL-C. Dans les recommandations, il n'existe pas d'indication précise sur l'effet hypoLDLémiant. Cet effet est dose-dépendant avec une baisse du LDL-C de l'ordre de 10 à 20 % pour des doses de 4 à 8 g par jour [6]. La colestyramine augmente légèrement les triglycérides, surtout aux plus fortes doses.

Les données en méta-analyse

Il n'existe pas de méta-analyse publiée sur l'effet de la colestyramine en monothérapie.

5. L'acide nicotinique

Les données des recommandations

Récemment introduit en France, l'acide nicotinique augmente de façon spécifique la concentration de HDL-C et diminue les TG ainsi que le LDL-C. Il n'existe pas de données chiffrées sur l'impact de l'acide nicotinique dans les recommandations (parues un an environ avant la commercialisation du produit).

Les données en méta-analyse

Une méta-analyse récente [5] montre une augmentation du HDL-C de 16%, une diminution des TG de 20% et du LDL-C de 12%. L'acide nicotinique est la seule molécule qui diminue significativement la lipoprotéine (a).

IV. BENEFICES DES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Aucune étude de prévention cardiovasculaire 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 (effets résumés dans le [tableau 3](#)) 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. Les autres associations possibles mais plus rarement utilisables seront évoquées dans les attitudes pratiques pour diverses catégories de patients.

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 tendance à une augmentation minime 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 colesevelam 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 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 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.

Tableau 3. Effets biologiques attendus des associations statine-autre agent hypolipémiant

	LDL-C	TG	HDL-C
Statine + Ezétimibe	↓↓	↓	↔
Statine + Résine	↓↓	↔	↔
Statine + Fénofibrate	↓	↓↓	↑
Statine + Acide nicotinique	↓	↓	↑↑

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

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.

V. DONNEES DE TOLERANCE

1. Monothérapie

Les statines

Les statines ont classiquement un risque de toxicité hépatique et musculaire. Toutefois, le risque d'hépatite toxique est faible, de même que le risque de rhabdomyolyse. Par contre, les douleurs musculaires sans augmentation majeure des CPK sont fréquentes. Les autres effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs, des nausées, des asthénies, des insomnies, des céphalées, des atteintes neurologiques, ... Le risque hépatique et musculaire est classiquement dépendant de la dose de la statine utilisée.

Les règles de surveillance hépatique et musculaire sont précisées dans les recommandations de l'AFSSAPS [1].

Les fibrates

Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles digestifs, des allergies cutanées, des impuissances, quelques cas de pancréatites. Comme pour les statines, il existe également un risque hépatique et musculaire et la surveillance des transaminases et des CPK est la même qu'avec les statines. De plus, il convient de s'assurer de la normalité de la fonction rénale et si nécessaire, d'adapter la dose de fibrate en fonction de la créatininémie. Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères et peuvent potentialiser les anti-vitamines K.

L'ézétimibe

Dans les études du dossier d'évaluation de l'ézétimibe en monothérapie, la fréquence des effets indésirables a été identique dans les groupes ézétimibe et placebo. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont des réactions cutanées pouvant aller rarement à l'angio-œdème, des douleurs abdominales, des diarrhées. Des atteintes musculaires ont été également observées sans augmentation du risque de myopathie ou de rhabdomyolyse par rapport au groupe contrôle.

La résine

La colestyramine induit assez fréquemment des effets indésirables digestifs (flatulences, gastralgies, constipation), effets qui limitent son utilisation surtout à forte posologie. La colestyramine expose également à des interactions médicamenteuses et il est conseillé une administration à distance des autres médicaments.

Le colesevelam non disponible en France paraît intéressant en raison de sa meilleure tolérance digestive.

L'acide nicotinique

Les effets secondaires les plus importants sont des bouffées vasomotrices associées ou non à un prurit et nécessitant une augmentation très progressive des posologies. Quelques cas graves d'hépatotoxicité ont été rapportés. Les effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, ...) sont également fréquents. La surveillance des transaminases doit être régulière. Les patients diabétiques ou potentiellement diabétiques doivent être étroitement surveillés en raison d'une dégradation possible de la glycémie. L'uricémie peut également augmenter sous acide nicotinique.

2. Associations

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 montre que ce risque existe essentiellement avec le gemfibrozil, sans surrisque significatif avec le fénofibrate [17]. Toutefois, les données de tolérance 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.

VI. DONNEES D'OBSERVANCE

1. Les déterminants de l'observance sont complexes

L'observance d'un patient vis-à-vis d'un médicament particulier dépend bien évidemment du patient et de sa maladie mais aussi de l'environnement socio-économique [18]. Le médecin pourra essayer de contrôler l'environnement médical du patient mais ne contrôlera pas la complexité des relations qu'il entretient avec sa famille ou son milieu socio-professionnel.

Si l'on s'en tient aux seules raisons médicales, un certain nombre d'idées claires peuvent être dégagées.

L'observance peut être différente en prévention primaire et en prévention secondaire. En d'autres termes, l'observance est meilleure lorsqu'une maladie cardiovasculaire est installée [19]. Lorsque plusieurs traitements de prévention sont utilisés, l'observance est meilleure lorsque le nombre de comprimés est diminué [20]. Dans le domaine des hypolipémiants, le fait de répéter le bilan biologique lipidique permet d'obtenir une meilleure observance [21]. Enfin, il a été montré récemment qu'une diminution importante et rapide du LDL-cholestérol était associée à une meilleure observance à long terme [22].

2. La mesure de l'observance est ardue

La mesure de l'observance en pratique peut être réalisée de différentes manières. La méthode la plus simple est l'évaluation auprès du patient à l'aide d'un questionnaire. L'évaluation de l'observance peut également se faire par une méthode indirecte telle que la comptabilité du nombre de comprimés par des méthodes plus ou moins sophistiquées ; même avec un pilulier électronique, les chercheurs ne sont pas à l'abri de biais. De manière plus fiable, il est possible de mesurer les métabolites des médicaments prescrits dans le sang ou dans les urines.

3. En pratique, l'observance vis-à-vis des hypolipémiants est mauvaise

Dans les études cliniques, les patients sont considérés comme observants s'ils prennent un traitement par hypolipémiant entre 80% et 100% des prises. Avec ce critère, 21% des patients sont encore observants 36 mois après la prescription [22]. Dans une autre étude réalisée chez des sujets âgés, les statines sont encore utilisées à 2 ans chez 35% des patients ayant eu un syndrome coronaire aigu alors que seuls 25% des patients sans maladie coronaire sont encore sous statine à 2 ans [23].

En résumé, l'observance vis-à-vis des traitements hypolipémiants est loin d'être optimale, ce qui laisse la place pour une amélioration importante en pratique quotidienne.

4. Les moyens pour améliorer l'observance sont variés

Le moyen le plus approprié pour améliorer l'observance est l'éducation thérapeutique. Il s'agit cependant d'un procédé assez lourd, difficile à étendre à l'ensemble du territoire d'un pays donné. Dans différentes études cliniques, d'autres moyens plus simples ont été testés comme l'information vis-à-vis de la maladie ou du traitement par l'intermédiaire de brochures ou de consultations répétées. Cette éducation et cette information du patient sont plus fructueuses dans le domaine de la prévention primaire où le patient a peu conscience de l'importance de la prescription au long cours du traitement hypolipémiant. Cette éducation doit également porter sur les médecins traitants qui se posent parfois des questions sur la nécessité de poursuivre un traitement qui a obtenu sa pleine efficacité vis-à-vis d'un patient donné.

Un autre domaine d'amélioration potentielle de l'observance concerne le traitement médicamenteux lui-même.

Malheureusement, la plupart des études portant sur l'intérêt comparatif des monothérapies ou des associations thérapeutiques sont des études observationnelles. Très peu d'essais thérapeutiques sont disponibles dans la littérature afin de se prononcer sur la supériorité réelle d'une stratégie thérapeutique vis-à-vis d'une autre. Au total, l'observance des traitements hypolipémiants est hautement dépendante du contexte de la prise médicamenteuse. Les situations où le risque cardiovasculaire est élevé favoriseront l'observance et les associations fixes seront a priori préférées par le patient et son médecin. Dans le domaine de la prévention primaire où la perception du risque n'est pas bien établie par le patient et/ou son médecin, l'observance va surtout dépendre de la connaissance et de l'appropriation de l'enjeu par le patient lui-même. Obtenir une baisse franche du LDL-cholestérol et dans un délai court paraît être importante pour améliorer l'observance en prévention primaire et en prévention secondaire.

VII. LES ASSOCIATIONS D'HYPOLIPEMIANTS : les AMM

1. Associations statine-résine

Aucune mention particulière 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 (ceci ne correspond pas à une AMM officielle).

VIII. LE PATIENT NON A L'OBJECTIF SOUS STATINE

Lorsque persiste 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 persistante sous monothérapie. Les 4 principales associations thérapeutiques à discuter sont les associations statine+ézétimibe, statine+résine, statine+fibrate et statine+acide nicotinique. Les avantages et les inconvénients de ces associations ainsi que les conditions d'utilisation sont résumés dans le [tableau 4](#). En pratique les situations cliniques les plus fréquentes sont les suivantes :

1. patient avec LDL-C augmenté, TG et HDL-C normaux
Les associations thérapeutiques à privilégier sont statine+ézétimibe ou statine+résine.
2. 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 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 de 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.

3. 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 tri-thérapies de type statine + ézétimibe + fibrate (à l'exception du gemfibrozil) ou statine + ézétimibe + acide nicotinique.

Tableau 4. Avantages et inconvénients des principales associations d'hypolipémiants

	Points Forts	Points Faibles	Conseils d'utilisation
Statine + Ezétimibe	<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 2h avant ou 4h 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 • Peu d'effet complémentaire sur le LDL-C • Augmentation du risque musculaire (surtout avec le gemfibrozil) et hépatique 	<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"> • 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)

IX. LE PATIENT NON A L'OBJECTIF SOUS FIBRATE OU ACIDE NICOTINIQUE

Rappelons au préalable que les indications d'un fibrate en monothérapie sont uniquement [1] :

- les hypertriglycéridémies sévères isolées (TG supérieurs à 4 g/l) ;
- et les patients avec LDL-C inférieur à 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-C bas.

Par ailleurs, un fibrate ou l'acide nicotinique peuvent être utilisés en monothérapie en seconde intention pour les patients intolérants aux statines, patients pour lesquels l'attitude est précisée dans le paragraphe suivant. Pour un patient qui n'est pas à l'objectif sous monothérapie par fibrate à la posologie usuelle recommandée ou par acide nicotinique à la posologie maximale tolérée, relativement peu d'options thérapeutiques sont disponibles et peu d'études publiées permettent un choix précis de la manière stratégie thérapeutique. L'augmentation de la dose de fibrate ne donne qu'un gain complémentaire modeste sur la réduction des paramètres lipidiques et est, de ce fait, une option peu recommandée.

Les associations thérapeutiques possibles sont les suivantes :

1. Association fibrate-statine :

Cette association permet d'obtenir une réduction importante du LDL-C par rapport au fibrate en monothérapie et sera surtout intéressante chez le sujet avec LDL-C élevé sous fibrate et dont le risque cardiovasculaire est élevé (prévention secondaire ou haut risque cardiovasculaire nécessitant une cible de LDL-C basse).

2. Association fibrate-ézétimibe :

L'association de l'ézétimibe avec un fibrate n'est pas encore validée dans l'AMM de l'ézétimibe. A noter que l'association de l'ézétimibe avec le fénofibrate a été approuvée aux Etats Unis chez les patients avec hyperlipidémie mixte. Dans cette population, et par rapport à un fibrate en monothérapie, cette association permet de réduire significativement la concentration du LDL-C (-20.4% avec l'association ézétimibe-fénofibrate contre 5.5% avec le fénofibrate seul) [24]. Par contre, l'ajout d'ézétimibe n'induit ni baisse complémentaire des triglycérides, ni élévation complémentaire du HDL-C. La tolérance de cette association est bonne, comparable à celle du fibrate en monothérapie. C'est une alternative permettant d'éviter les associations fibrate-statine chez des patients avec persistance d'une augmentation modérée du LDL-C sous monothérapie par fibrate.

3. Association fibrate-résine :

Cette association est théoriquement possible mais peu de données d'efficacité sont disponibles. Elle sera surtout envisagée si les triglycérides sont normalisés sous fibrate, avec augmentation modérée du LDL-C.

4. Association acide nicotinique-ézétimibe :

Cette association est possible en théorie pour obtenir un effet complémentaire d'abaissement du LDL-C chez des patients traités par acide nicotinique. Toutefois, seule une étude rétrospective est disponible [25], étude dans laquelle, la plupart des patients prenait également une statine. Dans cette étude, l'addition d'ézétimibe a induit une réduction complémentaire du LDL-C de 25%.

5. Association fibrate-acide nicotinique :

Peu de données sont disponibles avec cette association. Dans un travail récent [26] réalisé avec des doses uniques de fénofibrate et d'acide nicotinique LP, une interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments n'a pas pu être formellement éliminée.

6. Orientation du choix thérapeutique :

Schématiquement le choix thérapeutique peut se résumer comme suit :

1. pour un patient avec LDL-C augmenté le premier choix thérapeutique est l'association avec une statine (sauf si le fibrate est le gemfibrozil). Le second choix thérapeutique est l'association avec l'ézétimibe ou une résine.
2. pour un patient avec LDL-C normal, mais persistance de TG et/ou HDL-C non aux objectifs, le choix thérapeutique est difficile et un avis spécialisé est souhaitable.

A noter enfin que les huiles de poissons ne font pas partie intégrante de la stratégie thérapeutique de prise en charge des dyslipidémies dans les recommandations de l'AFFSAPS [1]. Il est toutefois mentionné qu'à fortes doses, les huiles de poissons diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et sont donc hypotriglycéridémiantes. Les huiles de poissons ont de multiples autres points d'impact, en particulier sur l'hémostase et les troubles du rythme cardiaque. L'analyse des données de la littérature ne permet pas d'indiquer le bénéfice potentiel d'un ajout d'huiles de poissons chez des patients ayant une hyperlipidémie mixte ou une hypertriglycéridémie non contrôlée par une monothérapie. Ce type d'association est à discuter au cas par cas, essentiellement après avis spécialisé. En dehors des hyperlipidémies les huiles de poissons ont une indication dans le post-infarctus.

X. LE PATIENT INTOLERANT AUX STATINES

Les patients ayant une intolérance totale aux statines sont relativement rares et la première étape est de ce fait d'affirmer cette intolérance dont les origines les plus courantes sont musculaires, hépatiques ou d'origine diverse (digestive, cutanée,...). Certaines intolérances sont dépendantes de la nature de la statine et surtout dose-dépendantes. Si la réduction de la posologie de la statine et/ou le changement de molécule permettent d'obtenir une tolérance acceptable, la statine tolérée doit être gardée en priorité, même si l'objectif LDL-C n'est pas atteint. La stratégie d'association est alors la même que celle évoquée chez le patient non à l'objectif sous statine.

De façon consensuelle, une intolérance totale aux statines peut être affirmée après 3 tentatives de traitement par cette famille de médicaments. Pour rappel, les critères biologiques d'une intolérance aux statines sont :

- sur le plan hépatique une élévation confirmée des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la norme.
- et sur le plan musculaire une élévation confirmée des CPK supérieure à 5 fois la limite supérieure de la norme .

Pour un patient totalement intolérant aux statines, les alternatives thérapeutiques sont les suivantes :

1. pour un patient avec LDL-C augmenté, TG et HDL-C normaux, le premier choix de traitement est l'ézétimibe ou une résine . Ces 2 médicaments peuvent également être utilisés en association si nécessaire, une alternative étant l'association de l'ézétimibe ou d'une résine avec l'acide nicotinique.
2. pour les patients avec LDL-C augmenté, TG augmentés et/ou HDL-C bas, en premier choix, peuvent être utilisés soit un fibrate, soit l'acide nicotinique. Ultérieurement, si nécessaire, les associations possibles sont les suivantes : ézétimibe-fibrate, résine-fibrate, ézétimibe-acide nicotinique ou résine-acide nicotinique.

Dans des formes sévères, des tri-thérapies associant ces diverses classes de médicaments peuvent être initiées sur avis spécialisé. Enfin et toujours dans des formes sévères reste la possibilité d'utiliser une LDL-aphérèse. En dehors des hypercholestérolémies familiales sévères, les indications des LDL-aphérèses sont toutefois limitées au patient hypercholestérolémique à haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire) pour lequel persiste un taux de LDL-C supérieur à 2 g/l sous traitement maximal (c'est-à-dire chez un patient intolérant aux statines, mesures hygiéno-diététiques optimisées, ézétimibe et/ou résine et/ou fibrate ou acide nicotinique).

XI. 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, ceci 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.

[1] AFSSAPS . Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations mars 2005.

[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 Beut 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] Birjmohun 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 colessevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001 ;110:352-60.
- [9] Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colessevelam 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, McGovern 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.
- [18] Janz NK, Becker MH. The Health Belief Model : a decade later. *Health Educ Q* 1984 ;11:1-47.
- [19] Tsuyuki RT, Bungard TJ. Poor adherence with hypolipidemic drugs : a lost opportunity. *Pharmacotherapy* 2001 ;21:576-82.
- [20] Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005 ;165:1147-52.
- [21] Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics* 2004 ;22 Suppl 3:13-23.
- [22] Benner JS, Pollack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005 ;62:1468-75.
- [23] Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002 ;288:462-7.
- [24] Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2005 ;26:897-905.
- [25] Jelesoff NE, Ballantyne CM, Xydakis AM, et al. Effectiveness and tolerability of adding ezetimibe to

niacin-based regimens for treatment of primary hyperlipidemia. *Endocr Pract* 2006 ;12:159-64.

[26] Penn R, Williams RX 3rd, Guha-Ray DK, et al. An open-label, crossover study of the pharmacokinetics of insoluble drug delivery -microparticle fenofibrate in combination with atorvastatin, simvastatin, and extended-release niacin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2006 ;28:45-54.

Publié le 30 octobre 2006 par [FARNIER Michel](#), le Comité de Rédaction



Nous adhérons aux principes de la charte HONcode . Vérifiez ici . Notre site n'affiche aucune publicité.