



Sélection d'un médicament dans une classe thérapeutique donnée : l'exemple des «inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase»

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 949-53

F. Girardin
J. Desmeules
P. Dayer

**Drs François Girardin et
Jules Desmeules
Pr Pierre Dayer**
Service de pharmacologie clinique
Hôpitaux universitaires de Genève
1211 Genève 14

The selection of a drug in a define therapeutic class : the case of the HMG-CoA reductase inhibitors

The HMG-CoA reductase inhibitors have similar therapeutic targets and indications. However, their potential pharmacokinetic drug-drug interaction profile may play a significant role in their safety profile in polymedicated and polymorbid patients and can serve as a selection criterion. If their utility is clearly demonstrated in selected conditions, their safety profile remains of concern.

Beside dose-related hepatic and muscular injury, other rare and important adverse drug reactions have been reported after prolonged administration such as polyneuropathy, fibrotic interstitial pulmonary disease and lupus-like syndrome. Teratogenicity has also been associated with statin therapy.

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase partagent des mécanismes d'action et des indications thérapeutiques similaires, mais avec des propriétés pharmacocinétiques et des profils de sécurité distincts qui revêtent une importance clinique particulière chez le patient polymorbide et polymédiqué. En plus des atteintes hépatiques et musculaires, des effets indésirables qui pourraient être liés à la durée d'exposition comme des atteintes neurologiques, pulmonaires ou de lupus médicamenteux, commencent à être identifiées et justifient une surveillance étroite de l'application des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lors d'une administration prolongée.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, appelés communément statines, ont un mécanisme d'action partagé en inhibant la biosynthèse du cholestérol endogène. Tous augmentent la recapture par le foie des particules LDL circulantes, permettant une diminution de la cholestérolémie totale, des particules LDL et, dans une moindre mesure, de la triglycéridémie : une augmentation modeste du taux de HDL est également observée.

L'extension des indications des hypolipémiants ne cesse de croître, d'une part par un abaissement des valeurs seuils du profil lipidique et par certains facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) qui nécessiteraient d'emblée l'introduction d'un hypolipémiant. L'importance économique d'un tel marché explique la pression de l'industrie pharmaceutique sur les autorités d'enregistrement pour accréditer de nouvelles «statines» n'apportant aucune innovation en terme d'efficacité ou de sécurité. Les trois médicaments les plus lucratifs du marché suisse sont de la famille des statines, avec des progressions de ventes annuelles atteignant 19% après plus de dix ans de commercialisation !¹ Les données pharmaco-économiques actuelles estiment un coût par année et par vie sauvée entre CHF 2200.– et 55 000.– en prévention secondaire et entre CHF 20 000.– et > 1,2 million en prévention primaire.²

QUI ET QUAND TRAITER

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une relation curvilinéaire entre les niveaux élevés de cholestérol et la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires.³ L'effet hypolipémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase n'est pas proportionnel à la posologie et une diminution supplémentaire de 5 à 10% du taux de cholestérol nécessite un doublement de la dose.⁴ Le risque d'effet indésirable dose-dépendant est quant à lui fortement augmenté.

Les essais cliniques ont démontré que la baisse de la cholestérolémie totale et des LDL obtenue avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminue la fréquence des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une dyslipidémie (prévention primaire) et chez les patients avec des antécédents d'accident coronarien ou vasculaire cérébral (prévention secondaire).⁵



En prévention primaire, le coût engendré par un traitement incite la plupart des experts à l'abstention. Les données de l'étude WOSCOP montrent que l'usage de la pravastatine en prévention primaire chez 6595 hommes hypercholestérolémiques permet une réduction de la mortalité coronarienne de 28%. Cela correspond en fait à une réduction absolue du risque de 0,6%, ce qui signifie qu'il faudrait traiter 167 hommes hypercholestérolémiques durant cinq ans pour éviter le décès prématuré d'un seul patient. Parallèlement, des études observationnelles montrent qu'au terme de la première année, 10% des patients interrompent leur traitement de statine en raison d'effets secondaires, signifiant que parmi les 167 patients à traiter pour prévenir un événement cardiovasculaire, dix-sept vont développer des effets secondaires suffisamment importants pour interrompre le traitement. Une telle prise en charge ne semble donc pas opportune chez un patient à faible risque cardiovasculaire (tableau 1).

La Task Force européenne propose de quantifier le risque coronarien sur la base de nomogrammes faisant intervenir plusieurs paramètres (sexe, âge, consommation de tabac, tension artérielle, cholestérolémie et diabète) avant d'envisager la prescription d'un hypolipémiant.⁶ Les recommandations du Groupe suisse de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) de 2003 proposent d'initier un traitement afin d'atteindre deux des trois valeurs cibles suivantes après au moins deux mesures du profil lipidique à jeun : en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire (diabétiques) triglycérides < 1,7, LDL-cholestérol < 2,6, cholestérol total (CT) < 5 mmol/l et rapport CT/HDL (quotient athérogène) < 5. En prévention primaire, sans FRCV : triglycérides < 2 mmol/l, LDL-cholestérol < 5 mmol/l, CT < 8 mmol/l et rapport CT/HDL (quotient athérogène) < 6,5.⁷

PEUT-ON DIFFÉRENCIER LES INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE EN TERME DE SÉCURITÉ ?

La prévalence de la polymédication augmente avec l'âge : 60% de la population de plus de 65 ans reçoivent un à trois médicaments différents et 15% plus de quatre. Parallèlement, le nombre d'effets indésirables imputables aux interactions médicamenteuses croît de manière exponentielle.⁸ Les études épidémiologiques indiquent par ailleurs que 6% des hospitalisations dans les centres d'urgences suisses sont imputables à des effets indésirables médicamenteux, dont une part importante d'interactions prévisibles.⁹

La toxicité hépatique et l'atteinte de la musculature striée ont focalisé l'attention des autorités de pharmacovigilance, après qu'une incidence particulièrement élevée de rhabdomyolyse létale ait conduit en 2001 au retrait retentissant de la cérivastatine (Lipobay®). Le sexe féminin et l'âge associés aux comorbidités comme l'hypothyroïdie, le diabète, les états post-traumatiques et postopératoires constituent un terrain favorable au développement de myopathies : les bloqueurs de la p-glycoprotéine (PGP) et des cytochromes P450 (CYP) administrés simultanément aux statines dont l'élimination est dépendante de ces derniers, ainsi que d'autres hypolipémiants (fibrates) prescrits conjointement, ont été incriminés comme principaux médicaments à risque.¹⁰

TOXICITÉ MUSCULAIRE

La myopathie est un effet indésirable impliquant toutes les statines, ainsi que les fibrates et la niacine. Il s'agit d'une myopathie avec myalgie et fatigue associée à une élévation

Tableau 1. Efficacité démontrée, par des études cliniques randomisées et contrôlées, sur la mortalité cardiovasculaire ou globale et sur les événements coronariens

(n = nombre de patients inclus dans l'étude, suivi de la dose administrée dans le groupe traité ; NNT = nombre de patients à traiter pour éviter un cas).

* Présence de biais méthodologiques rendant les résultats de l'étude peu convaincants.

| | Prévention primaire | | Prévention secondaire | |
|----------------------|--|---|---|---|
| | Mortalité CV/globale | Événements coronariens | Mortalité CV/globale | Événements coronariens |
| Atorvastatine | ASCOT (n = 10 305, 10 mg/j) NNT : 500/200 | ASCOT (n = 10 305, 10 mg/j) NNT : 91 | GREACE* (n = 1 600, 10-80 mg/j) | GREACE* (n = 1 600, 10-80 mg/j) MIRACL* (n = 3 086, 80 mg/j) |
| Fluvastatine | | | | LIPS (n = 1 677, 80 mg/j) |
| Pravastatine | WOSCOPS (n = 6 595, 40 mg/j) NNT : 142/111 | WOSCOPS (n = 6 595, 40 mg/j) NNT : 42 | CARE (n = 4 159, 40 mg/j) LIPID (n = 9 014, 40 mg/j) PROSPER (n = 5 804, 40 mg/j) | CARE (n = 4 159, 40 mg/j) LIPID (n = 9 014, 40 mg/j) PROSPER (n = 5 804, 40 mg/j) |
| Simvastatine | HPS (partiellement primaire) (n = 20 536, 40 mg/j) NNT : 83/56 | | HPS (n = 20 536, 40 mg/j) 4S (n = 44 444, 20-40 mg/j) | HPS (n = 20 536, 40 mg/j) 4S (n = 44 444, 20-40 mg/j) |



des CPK à plus de dix fois la norme, dont l'incidence est estimée entre 1 à 7%. La rhabdomyolyse létale demeure exceptionnelle aux doses recommandées et en l'absence d'interaction (<1 cas/million de prescriptions), alors qu'elle était dix à cinquante fois supérieure avec des molécules plus puissantes comme la cérvastatine (1,9 cas/million de prescriptions selon la FDA).⁸ Les mécanismes seraient de nature toxique, inhérents à l'inhibition de synthèse de l'acide mévalonique, molécule mère du cholestérol et des sélénoprotéines:¹¹ ces dernières jouent un rôle dans les processus antioxydants régénératifs des myocytes et dans l'homéostasie des hormones thyroïdiennes. Il est recommandé de contrôler les CPK immédiatement lors de myalgies ou de faiblesse musculaire inhabituelles et ce durant les trois premiers mois suivant l'introduction.

TOXICITÉ HÉPATIQUE

La toxicité hépatique des statines est associée la plupart du temps à une atteinte hépatocellulaire avec élévation des transaminases survenant chez 2% des patients. A titre exceptionnel, des hépatopathies fulminantes fatales, indépendantes de la dose (dites idiosyncrasiques), ont été rapportées (<1 cas/million de prescription).¹² Comme pour les CPK, un contrôle des transaminases devrait être pratiqué au moins une fois durant les trois premiers mois d'exposition et de manière suivie lors d'hépatopathie sous-jacente.

D'autres effets indésirables plus rares mais préoccupants ont été rapportés. Des cas de polyneuropathies axonales et démyélinisantes, de polyradiculoneuropathies, de pneumopathies interstitielles fibrosantes, de cataractes, de tendinopathies et de réactions cutanées compatibles avec un lupus médicamenteux avec anticorps anti-dsADN ont été décrits.¹³⁻¹⁷

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: UN FACTEUR DE RISQUE MAJEUR

Chez un patient polymédiqué, le risque de myotoxicité s'accroît considérablement lorsque la comédication interfère avec leur pharmacocinétique. L'association de médicaments inhibant l'activité des CYP hépatiques et intestinaux, ainsi que les transporteurs d'efflux, interfère avec l'élimination et favorise la survenue d'effets indésirables dose-dépendants. Les médicaments suivants sont considérés comme étant à risque d'interférer avec l'élimination de l'atorvastatine et de la simvastatine, principalement métabolisées par le CYP3A4: les antibiotiques de type macrolides (sauf l'azithromycine), les antifongiques imidazolés (par exemple, l'itraconazole), l'amiodarone, le vérapamil, le diltiazem, la ciclosporine ou l'acide valproïque (liste non exhaustive). En revanche, l'effet hypolipémiant sera diminué si un inducteur enzymatique comme la dexaméthasone, la rifampicine ou la phénytoïne est administré simultanément (tableau 2).

CRITÈRE DE SÉLECTION

La sélection d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lors de polymédication devrait s'orienter vers une molécule

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

NB Les inhibiteurs de l'HMGCo-A réductase sus-mentionnés sont tous transportés par la PGP et inhibiteurs de celle-ci.

| DCI | Bio-disponibilité (%) | Q ₀ | I/2 vie (h) | Substrat cytochrome P450 |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|-------------|--------------------------|
| Simvastatine | 5 | 1 | 2 | 2D6, 3A4 |
| Pravastatine | 20-30 | 0,5 | 2 | Non |
| Atorvastatine | 12 | 0,9 | 14 | 3A4 |
| Fluvastatine | 18 | 1 | 3 | 2C9 |
| Cérvastatine (retirée en 2001) | 60 | 1 | 3 | 2C9, 3A4 |

dont l'élimination est indépendante des cytochromes P450, comme la pravastatine hydrophile (Mévalotin®, Sélipran®). Le risque d'interaction sera alors réduit mais reste présent au niveau des pompes et des transporteurs transmembranaires. Les pompes dépendant directement de l'ATP comme la PGP, les transporteurs transmembranaires responsables de la captation du médicament (influx) et d'élimination (efflux) sont impliqués dans le transport de la plupart des médicaments, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en particulier.^{18,19} Ces pompes et transporteurs sont présents non seulement au niveau hépatique, mais aussi dans l'épithélium de l'intestin grêle, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et de l'appareil tubulaire rénal.

Un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase devrait idéalement présenter une bonne absorption intestinale associée à une forte extraction hépatique, afin que l'effet se déploie essentiellement au niveau des hépatocytes et que l'exposition systémique potentiellement toxique (muscle, système nerveux) soit réduite. L'atorvastatine se singularise par une longue demi-vie d'élimination, inhibant de façon prolongée l'HMG-CoA réductase et permettant d'envisager une prise matinale susceptible d'améliorer l'observance thérapeutique. L'introduction récente de fluvastatine à effet retard (Lescol® *slow release*), délivrant la statine de façon lente et continue aux hépatocytes permet également une prise matinale.

Les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doivent de préférence être administrés le soir pour diminuer au mieux la synthèse hépatique de cholestérol prédominant la nuit. Il ne s'agit toutefois pas d'évidences, mais de recommandations qui reposent sur des considérations pharmacocinétiques qui n'ont pas fait l'objet d'études prospectives comparatives. La rosuvastatine (Crestor®, en voie de commercialisation) présente un profil pharmacocinétique similaire à la pravastatine, mais la posologie recommandée risque d'engendrer davantage d'effet indésirable: aucune donnée disponible ne permet de justifier la supériorité de la rosuvastatine par rapport à ses congénères et un doute subsiste quant à l'innocuité rénale.

Enfin, malgré des demi-vies d'élimination différentes,



quatre à six semaines sont nécessaires pour atteindre l'effet maximum escompté sur la baisse des lipides.

LES PRÉCAUTIONS INDISPENSABLES

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase appartiennent à la catégorie de grossesse X et sont donc formellement contre-indiqués durant toute la période de gestation et chez les patientes en âge de procréer lorsqu'une contraception n'est pas garantie : les statines lipophiles comme la simvastatine (Zocor[®] et génériques) et l'atorvastatine (Sortis[®]) présentent un risque tératogène bien documenté chez l'humain en raison d'un passage materno-fœtal accru. Plusieurs cas de malformations sévères multiples ont été rapportés comme l'holoprosencéphalie, l'hypoplasie du tube digestif et de l'appareil respiratoire : des cas d'aplasie des membres et des corps vertébraux ont été aussi rapportés.^{20,21}

En revanche, l'administration chez l'enfant dès l'âge de neuf ans présentant une hypercholestérolémie familiale n'a pas été liée ni à un retard de croissance ni à une anomalie pubertaire durant le suivi de 173 cas.²²

À DÉFAUT D'ÊTRE PLUS SÛRES, LES NOUVELLES MOLÉCULES SERAIENT-ELLES PLUS EFFICACES ?

Il n'y a pas de preuve qu'une statine soit supérieure à une autre, car aucune étude randomisée contrôlée les comparant simultanément à des posologies comparables n'a été conduite à ce jour.

En 2004, deux études présentées comme étant « comparatives » participent à la confusion de la meilleure posologie et du choix de la molécule. Les études « PROVE-IT » et « REVERSAL » confrontent en réalité deux stratégies plutôt que deux molécules, à savoir une procédure standard contre une stratégie dite intensive.^{23,24}

PROVE-IT ne peut être considérée comme une comparaison équitable de deux traitements : une lecture trop rapide de cet article pourrait inviter à préférer l'atorvastatine à la pravastatine sur un « face à face » les comparant chez des patients hospitalisés inclus dans les dix jours suivant un syndrome coronarien aigu.

L'hypothèse testée tente de démontrer la non-infériorité d'un traitement standard (pravastatine 40 mg/j) contre un traitement intensif (atorvastatine 80 mg/j), soit une inhibition de la synthèse du cholestérol douze fois plus élevée induite par la stratégie intensive (puissance relative six fois supérieure de l'atorvastatine et à dose deux fois plus élevée) (tableau 3). L'avantage de la stratégie intensive n'est observable que chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux ayant un LDL-cholestérol $\geq 3,23$ mmol/l qui se traduit par une réduction du risque relatif de 16% (IC: 5-26%) et du risque absolu de 3,9% (NNT à 26).

Cette différence d'efficacité correspond précisément au défaut de concordance des deux groupes de patients avec une incidence accrue de pathologies cardiovasculaires dans le groupe pravastatine (artériopathie périphérique + 1,6%; $p=0,03$; infarctus du myocarde préalable + 1,3%; angor instable + 1,0%), soit 3,9% en faveur du groupe traité par la stratégie intensive. Relevons l'image en miroir de l'atteinte

Tableau 3. Equipotence estimée pour atteindre en moyenne une réduction de 30% des LDL

| DCI | Posologie journalière (mg) | Puissance relative (I = fluvastatine 1 mg) |
|---------------------------------------|----------------------------|--|
| Cérvastatine (retirée en 2001) | 0,3 | 200 |
| Atorvastatine (Sortis [®]) | 5 | 12 |
| Simvastatine (Zocor [®]) | 10 | 6 |
| Pravastatine (Sélipran [®]) | 30 | 2 |
| Fluvastatine (Lescol [®]) | 60 | 1 |

hépatique qui a été trois fois plus élevée et celle des CPK augmentés 1,5 fois lors de la stratégie intensive. Enfin, signalons l'absence de concordance de l'étude PROVE-IT avec l'étude REVERSAL quant aux différences de l'incidence d'effets indésirables et surtout du taux d'abandon (33% pour PROVE-IT contre 6%) !

QUE CONCLURE ET RETENIR ?

Une évaluation multifactorielle du risque cardiovasculaire préalable est indispensable et orientera le clinicien vers une prise en charge globale en évaluant le bénéfice thérapeutique escompté en regard des effets indésirables potentiels et du coût.

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont les traitements hypolipémiants de premier choix pour réduire les risques d'événements cardiovasculaires en prévention primaire et secondaire. En prévention primaire, seuls les patients diabétiques et ceux n'atteignant pas deux des valeurs cibles recommandées par le GSLA en dépit des interventions non pharmacologiques (diététique, activité physique) devraient recevoir un traitement d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une surveillance des CPK et des transaminases hépatiques est requise au moins durant les trois premiers mois et lors de modification de posologie ou de comédication.

Aucune étude comparative ne permet de prétendre qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est supérieur à un autre à dosage équipotent. La sélection et la posologie doivent être adaptées aux polymédications et aux comorbidités. Le risque d'effets indésirables augmente avec la dose et les interactions au niveau des CYP et de la PGP et le choix d'une statine hydrophile comme la pravastatine doit être privilégié lors d'interactions potentielles. Une adaptation posologique de la pravastatine doit être envisagée en cas d'insuffisance rénale sévère.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient polyvasculaire de 69 ans, aux antécédents de triple pontage coronarien et de fibrillation auriculaire



intermittente passée en rythme sinusal régulier depuis l'introduction d'amiodarone six mois auparavant, est hospitalisé en urgence pour des douleurs musculaires diffuses d'apparition brutale et une oligurie avec des urines foncées. Le bilan d'entrée met en évidence des CPK augmentés à 15 600 U/l confirmant la suspicion de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement habituel est le suivant : acide acétylsalicylique (Aspirine cardio®) 100 mg/j, lisinopril (Lisopril®) 30 mg/j, aténolol (Cardaxène®) 100 mg/j, amiodarone (Cordarone®) 200 mg 5/7j et atorvastatine (Sortis®) augmenté successivement depuis trois semaines jusqu'à la posologie cible de 80 mg/j. Le médecin en charge du patient légitime cette attitude par les résultats de l'étude PROVE-IT, malgré l'absence de syndrome coronarien aigu récent.

Une rhabdomyolyse due aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase est retenue. Deux facteurs y ont contri-

bué, d'une part l'accroissement des posologies et d'autre part l'inhibition de l'élimination de l'atorvastatine chez un patient sous amiodarone.

L'amiodarone est un inhibiteur puissant du CYP3A4 qui métabolise de manière extensive l'atorvastatine (Sortis®). Elle inhibe également les transporteurs d'efflux comme la P-glycoprotéine qui participe à son élimination. Les conséquences de ce blocage entraînent un accroissement de la biodisponibilité de l'hypolipémiant et de sa demi-vie. Le muscle strié étant le tissu le plus sensible et le plus vulnérable, la rhabdomyolyse constitue une des manifestations cliniques les plus redoutées et les plus fréquentes. Cette interaction médicamenteuse persiste, même si la dose d'atorvastatine eût été inférieure à 80 mg/j. En revanche, l'aténolol, la prednisone, l'acide acétylsalicylique et le lisinopril, comme la grande majorité des IEC, ne présentent pas de risque particulier d'interaction.

Bibliographie

- 1 Galexis Marktindex www.e-galexis.com (statistiques août 2004).
- 2 Peterson AM, McGhan WF. Pharmacoeconomic impact of non-compliance with statins. *Pharmacoeconomics* 2005;23:13-25 (Abstract).
- 3 Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2:933-6.
- 4 ** 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.
- 5 * Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 6 Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- 7 ** Recommandations du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA). Nouvelle édition 2003. www.agla.ch
- 8 Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
- 9 Lepori V, Perren A, Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:915-22.
- 10 Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.
- 11 Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363:892-4.
- 12 Perger L, Kohler M, Fattinger K, et al. Fatal liver failure with atorvastatin. *J Hepatol* 2003;39:1095-7.
- 13 Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: A case-control study. *Neurology* 2002;58:1333-7.
- 14 Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillain-Barré syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve* 2004;30:663-6.
- 15 Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, et al. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:577-80.
- 16 Chazerain P, Hayem G, Hamza S, et al. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine* 2001;68:430-3.
- 17 Noel B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology* 2004;208:276-7.
- 18 Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: Phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch* 2004;447:653-65.
- 19 Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004;14:429-40.
- 20 Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
- 21 * Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet* 2004;131:287-98.
- 22 de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al. Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
- 23 * Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- 24 * Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.

* à lire

** à lire absolument