

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe (Atozet®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La prévention cardiovasculaire chez les sujets à haut ou très haut risque exige une réduction aussi forte que possible des taux de cholestérol LDL, selon le concept «the lower, the better». La combinaison d'un inhibiteur de la synthèse de cholestérol et d'un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol exerce une action complémentaire et synergique pour abaisser le taux de cholestérol LDL. A côté d'une première combinaison fixe simvastatine-ézétimibe (Inegy®), une nouvelle combinaison fixe est présentée, associant atorvastatine et ézétimibe (Atozet®). Comme l'atorvastatine est plus puissante que la simvastatine, cette nouvelle combinaison fixe devrait permettre d'atteindre plus aisément les objectifs thérapeutiques en termes de cholestérol LDL chez les patients avec une hypercholestérolémie sévère et /ou à haut ou très haut risque cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : Atorvastatine – Cholestérol – Ezétimibe – Hyperlipidémie – Prévention – Risque cardiovasculaire

FIXED COMBINATION ATORVASTATIN-EZETIMIBE (ATOZET®)

SUMMARY : Cardiovascular prevention in subjects at high or very high risk requires a drastic reduction in LDL cholesterol according to the concept «the lower, the better». The combination of an inhibitor of cholesterol synthesis and a selective inhibitor of intestinal absorption results in a complementary and synergistic LDL-lowering activity. Besides a first fixed combination ezetimibe-simvastatin (Inegy®), a new fixed combination is presented, Atozet® that combines atorvastatin and ezetimibe. Because atorvastatin is more potent than simvastatin, this novel fixed combination should facilitate reaching therapeutic goals in terms of LDL cholesterol amongst patients with severe hypercholesterolaemia and/or at high or very high cardiovascular risk.

KEY-WORDS : Atorvastatin – Cardiovascular risk – Cholesterol – Ezetimibe – Hyperlipidaemia – Prevention

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie, en particulier l'élévation du taux de cholestérol LDL, est considérée comme un facteur de risque modifiable majeur pour les maladies cardiovasculaires (CV), notamment les lésions athéromateuses coronaires. C'est pourquoi les recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies à visée de prévention CV insistent sur l'obtention de cibles strictes chez les patients à très haut risque (cholestérol LDL < 70 mg/dl) ou à haut risque (LDL < 100 mg/dl) de maladies CV (1), ou sur l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de base, comme privilégié dans les dernières recommandations américaines (2). Cependant, les résultats de la dernière enquête européenne EUROASPIRE IV chez des patients coronariens connus, et donc à très haut risque (prévention secondaire), ont montré qu'une proportion non négligeable de ces patients n'atteignaient toujours pas les cibles thérapeutiques, malgré une utilisation croissante de médicaments hypocholestérolémiants, en majorité des statines (3).

Les statines sont les médicaments les plus prescrits et, à vrai dire, les plus puissants pour abaisser les taux de cholestérol LDL. De plus, elles ont apporté les meilleures preuves en termes

de médecine factuelle («Evidence-Based Medicine») et de prévention CV. Ces médicaments exercent leur action hypocholestérolémiante en bloquant l'HMG CoA (hydroxyméthylglutaryl-CoA) réductase, enzyme clé dans la synthèse de cholestérol par les hépatocytes. L'efficacité hypocholestérolémiante est dépendante du type de statine utilisé (statine puissante *versus* moins puissante) (4), de la dose utilisée (relation dose-réponse avec une diminution supplémentaire du taux de cholestérol LDL de 6 % pour un doublement de la dose de statine) (4) et de la réponse individuelle du patient (plus marquée chez les patients «bons synthétiseurs» par rapport aux patients «bons absorbeurs») (5). Plutôt que d'augmenter la posologie de la statine jusqu'à son maximum, une alternative intéressante est d'ajouter un médicament qui inhibe l'absorption digestive du cholestérol. Cette stratégie consistant à ajouter de l'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol, s'est montrée plus efficace pour abaisser les taux de cholestérol LDL que le doublement de la dose de statine (6) et paraît être une solution particulièrement attractive chez les patients faisant partie des «bons absorbeurs» (5).

Le corps médical dispose d'un nombre croissant de possibilités de traitement des dyslipidémies, ce qui permet d'optimiser la prise en charge par une approche judicieusement sélectionnée en fonction du profil lipidique individuel et du profil de risque CV du patient (7). Une approche personnalisée du traitement des dyslipidémies est de plus en plus recommandée, comme discuté récemment (8).

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

Le but de cet article est de présenter les caractéristiques d'une nouvelle combinaison fixe associant une statine puissante, l'atorvastatine, et l'ézétimibe, récemment commercialisée en Belgique sous le nom d'Atozet® par Merck Sharp & Dohme.

ATORVASTATINE

L'atorvastatine (Lipitor®, Pfizer) a été commercialisée en Belgique en 1998, moment où elle a fait l'objet d'une publication dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue (9). Comme cela a été bien analysé dans l'étude comparative STELLAR, l'atorvastatine exerce un effet hypocholestérolémiant plus puissant que les autres statines (pravastatine, simvastatine), mais un peu moins prononcé que celui de la rosuvastatine (4). Depuis sa commercialisation, l'atorvastatine a démontré son efficacité dans de nombreuses études de prévention CV, en prévention primaire comme en prévention secondaire, y compris dans les suites d'un syndrome coronarien aigu (10, 11). Une des études les plus célèbres est l'étude TNT («Treating to New Targets») qui a comparé la protection CV obtenue avec 80 mg *versus* 10 mg d'atorvastatine (12); la meilleure protection CV apportée par l'abaissement supplémentaire du taux de cholestérol LDL (- 22 % des événements CV majeurs; $p < 0,001$) a constitué un plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien. Dans les années suivant sa commercialisation, l'atorvastatine est rapidement devenue un des leaders du marché, en Belgique comme dans le monde (10, 11).

Quelques années après la simvastatine et la pravastatine, l'atorvastatine est arrivée au terme de sa protection par le brevet en 2011. Elle a été rapidement commercialisée sous forme de génériques, dont le Totalip® (Pfizer). Ce changement dans le marché des statines a permis de réduire considérablement l'enveloppe budgétaire et d'améliorer encore davantage le rapport coût-efficacité du traitement hypocholestérolémiant en Belgique (13).

EZÉTIMIBE

L'ézétimibe (Ezetrol®, Merck Sharp & Dohme) a été commercialisé en Belgique en 2004 et a fait l'objet d'une présentation de son mécanisme d'action original dans la rubrique «Le médicament du mois» (14). La cible moléculaire de l'ézétimibe est la protéine Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), le transporteur de

stérols qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. Nous avons analysé, dans un article précédent de la revue, les études publiées avec l'ézétimibe chez les patients diabétiques, sujets à haut ou très haut risque CV (15). Depuis lors, les études avec l'ézétimibe se sont multipliées, prouvant l'efficacité hypocholestérolémiante du médicament, le plus souvent en combinaison avec une statine (16). Les études ayant analysé les effets de l'ézétimibe sur l'épaisseur intima-média carotidienne, marqueur d'athérosclérose, se sont révélées négatives, que ce soit chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale (ENHANCE), chez des patients diabétiques (SANDS) et chez des patients coronariens (ARBITER 6-HALTS), ce qui a contribué à un certain scepticisme à propos de l'utilité clinique de ce médicament. Cependant, les essais ayant étudié les effets de l'ézétimibe sur les complications cliniques se sont avérés plus favorables, avec une réduction significative des événements ischémiques chez les patients avec une sténose aortique (SEAS) ou encore chez les patients avec divers degrés d'insuffisance rénale (SHARP) [revue dans (16)].

L'étude la plus importante concernant l'ézétimibe a été l'étude IMPROVE-IT («IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial») publiée début 2015 (17). Cet essai clinique contrôlé a été mené en double aveugle chez 18.144 patients à haut risque CV et déjà relativement bien contrôlés, avec un taux de cholestérol LDL de 50 à 100 mg/dl (sous statine) ou de 50 à 125 mg/dl (sans statine). Il a comparé l'efficacité de l'association simvastatine 40 mg et ézétimibe 10 mg par rapport à la simvastatine 40 mg seule lors d'un suivi médian de 6 ans. Les principaux résultats et leurs conséquences pour l'approche thérapeutique ont été commentés par la Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club (18) et analysés dans un article récent de la revue (19). L'ajout d'ézétimibe au traitement par simvastatine a entraîné une chute plus marquée du cholestérol LDL (53,2 *versus* 69,9 mg/dl, $p < 0,001$) et une amélioration supplémentaire du pronostic des patients (réduction du risque relatif de survenue du critère de jugement principal comportant les décès CV, les infarctus du myocarde non mortels, les accidents vasculaires cérébraux non mortels, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires : - 6,4%, $p = 0,016$). Cette bithérapie n'a pas montré d'effet indésirable significatif, ce qui confirme la sécurité d'emploi de l'ézétimibe (17).

COMBINAISON FIXE SIMVASTATINE-ÉZÉTIMIBE

L'ézétimibe est généralement associé à une statine pour bénéficier des effets pharmacodynamiques complémentaires des deux approches pharmacologiques (5), aboutissant à une synergie d'activité sur la réduction du cholestérol LDL (Figure 1) (6). Dès lors, il n'est pas étonnant que des combinaisons fixes aient été envisagées. La première à avoir été mise sur le marché est l'association ézétimibe/simvastatine, commercialisée en 2007 par Merck Sharp & Dohme sous le nom d'Inegy® (20). A ce moment, les données disponibles concernaient essentiellement l'activité biologique, avec la démonstration d'un effet hypocholestérolémiant (diminution du taux de cholestérol LDL) plus marqué avec la combinaison fixe par rapport à chacun de ses composants individuels, en particulier la simvastatine seule. Depuis lors, les données cliniques se sont progressivement accumulées, notamment avec les résultats encourageants des études SEAS et SHARP, déjà citées (16), de telle sorte que le positionnement de l'utilisation de cette association ézétimibe/simvastatine a pu être mieux précisé (21), en ce compris dans les recommandations européennes de 2012 (1). L'avantage d'une combinaison fixe est d'améliorer l'observance thérapeutique du patient, en réduisant le nombre de prises de médicaments par jour. Le défaut d'observance pose, en effet, souvent problème chez des patients «polymédiqués» avec des pathologies asymptomatiques, comme cela a déjà été discuté pour ce qui concerne les hypocholestérolémiants (22).

COMBINAISON FIXE ATORVASTATINE-ÉZÉTIMIBE

L'atorvastatine est plus puissante que la simvastatine lorsqu'on compare les effets de posologies similaires (mg par mg) sur le critère de jugement que représente la baisse de cholestérol LDL, comme démontré dans l'étude STELLAR (4). Les recommandations européennes (1) et américaines (2) prônent d'utiliser une statine puissante chez les patients à haut ou très haut risque pour se donner le plus de chance de rencontrer les objectifs en termes de niveau atteint ou de baisse de cholestérol LDL. Comme l'ézétimibe apporte une réduction supplémentaire du taux de cholestérol LDL, même lorsqu'il est ajouté à une statine puissante utilisée à forte dose (6), il était logique de développer une combinaison fixe d'ézétimibe et d'une statine puissante, comme l'atorvastatine

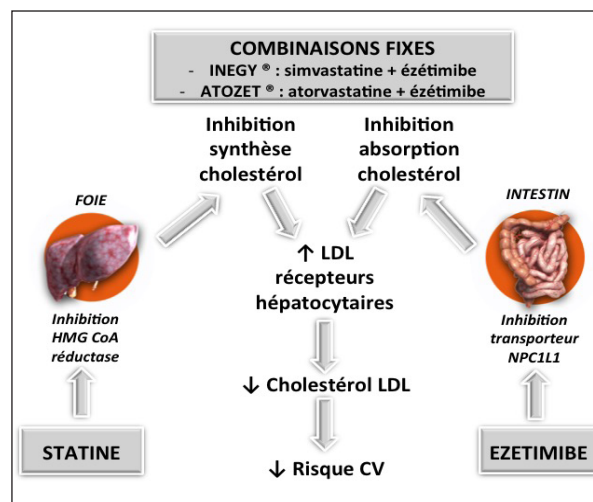


Figure 1. Illustration des mécanismes d'action complémentaires et synergiques de l'ézétimibe et des statines. HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-CoA. NPC1L1 : protéine transporteur Niemann-Pick C1-Like 1.

(Figure 1). La perte de brevet de l'atorvastatine, devenue générique, a favorisé le développement de cette combinaison, commercialisée en Belgique sous le nom de Atozet® (Liptruzet® aux États-Unis) (23). Une étude pharmacocinétique a montré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'ézétimibe et l'atorvastatine associée dans une combinaison fixe (24). Par ailleurs, une étude de pharmacodynamie a prouvé que la combinaison fixe était équivalente à l'administration séparée des deux composants en termes de réduction des taux de cholestérol LDL (25). Cette association a prouvé sa sécurité d'emploi et pourrait laisser entrevoir des bénéfices au-delà des effets propres liés à la diminution du taux de cholestérol LDL (26).

L'efficacité de la coadministration d'ézétimibe et d'atorvastatine a été démontrée dans une large population de 628 patients avec une hypercholestérolémie primaire (27). Plusieurs études ont démontré une plus grande efficacité, en termes de réduction des taux de cholestérol LDL, de l'ajout de l'ézétimibe à l'atorvastatine plutôt que de titrer l'atorvastatine seule chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (28), à risque CV modérément accru (29) ou encore à risque coronarien élevé (30) (Tableau I). Il a également été montré que la combinaison ézétimibe-atorvastatine s'avérait plus puissante que la rosuvastatine seule chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (28). Dès lors, il s'avère plus aisé d'atteindre les objectifs thérapeutiques chez les patients à haut risque CV avec une hypercholestérolémie sévère grâce à l'administration d'ézétimibe combiné à une statine puissante comme l'atorvastatine, sans, par

TABLEAU I. DÉMONSTRATION DE LA MEILLEURE EFFICACITÉ À BAISSER LE TAUX DE CHOLESTÉROL LDL DE LA COMBINAISON ÉZÉTIMIBE PLUS ATORVASTATINE *VERSUS* ATORVASTATINE SEULE (LE PLUS SOUVENT À POSOLOGIE DOUBLÉE) CHEZ DES PATIENTS HYPERCHOLESTÉROLÉMIQUES ET/OU À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Auteurs (Références)	Caractéristiques des patients	Traitement initial	Ezétimibe plus atorvastatine		Atorvastatine seule		Combinaison <i>versus</i> Atorva seule
			Dose (mg)	Baisse LDL (%)	Dose (mg)	Baisse LDL (%)	Valeur de p
Ballantyne et al 2003 (27)	Hypercholestérolémie primaire	Placebo	10 + toute dose	- 54,5	Toute dose	- 42,4	< 0,01
Bays et al 2013 (28)	Hypercholestérolémie primaire	Atorva 10 mg	10 + 10	- 22,2	20	- 9,5	< 0,001
		Atorva 20 mg	10 + 20	- 17,4	40	- 6,9	< 0,001
Conard et al 2008 (29)	Risque CV modérément élevé	Atorva 20 mg	10 + 20	- 31	40	- 11	< 0,001
Leiter et al 2008 (30)	Risque coronarien élevé	Atorva 40 mg	10 + 40	- 27	80	- 11	< 0,001
Stein et al 2004 (31)	Risque coronarien élevé	Atorva 10 mg	10 + 10	- 22,8	20	- 8,6	< 0,01
Luo et al 2014 (32)	Agés avec athérosclérose carotidienne	Varia (rien ou statine)	10 + 20	- 29	20	- 17	< 0,05
Tsujita et al 2015 (33)	Coronariens post-angioplastie	Varia (rien ou statine)	10 + dose titrée	- 40	Dose titrée	- 29	< 0,001

Atorva : atorvastatine

ailleurs, altérer le profil de tolérance bien connu des deux molécules individuelles (31).

On ne dispose pas, avec la combinaison ézétimibe-atorvastatine, de grands essais de prévention CV, comme l'étude IMPROVE-IT, avec l'association ézétimibe-simvastatine, résumée ci-avant (17-19). Par contre, un essai clinique de 12 mois, limité à seulement 84 patients âgés, a montré que la combinaison ézétimibe-atorvastatine abaissait davantage le taux de cholestérol LDL et de C-réactive protéine et limitait la progression de l'épaisseur intima-media carotidienne par rapport à un traitement par atorvastatine seule (32). Par ailleurs, une étude japonaise a montré que la combinaison ézétimibe-atorvastatine, en comparaison avec un traitement par statine seule, était associée à une plus forte diminution des taux de cholestérol LDL et à une plus forte régression des athéromes coronaires évalués par ultrasons intra-coronaires (méthode IVUS) chez 202 patients ayant subi précédemment une angioplastie coronaire percutanée (33) (Tableau I). Dans toutes ces études ayant associé l'ézétimibe avec l'atorvastatine, le profil de tolérance et de sécurité s'est avéré semblable à celui, bien connu, de chacun des composants individuels. Ces profils ont déjà été bien analysés précédemment, pour l'ézétimibe (14, 16) comme pour l'atorvastatine (9-11).

PRÉSENTATIONS, INDICATIONS, RECOMMANDATIONS D'USAGE ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Atozet® est présenté sous forme de comprimés pelliculés avec les différents dosages suivants (ézétimibe/atorvastatine) : 10/10, 10/20, 10/40 et 10/80 mg. Cette large gamme permet une titration appropriée de la dose d'atorvastatine si nécessaire.

Atozet® est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés par une statine seule,
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Il est également indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par exemple, aphérese des LDL).

Atozet® peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. La dose initiale habituelle est de 10/10 mg une fois par jour, mais la poso-

logie peut et doit être augmentée, en fonction de la réponse thérapeutique, pour obtenir la cible de cholestérol LDL désirée, en fonction du profil de risque CV du patient (1, 2). Les ajustements posologiques éventuels doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les sujets avec insuffisance rénale. Cette combinaison doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique et est contre-indiquée chez les patients présentant une hépatopathie évolutive.

Les recommandations d'usage sur le plan du suivi musculaire et hépatique sont les mêmes que celles rapportées précédemment avec les statines, telles que résumées dans les recommandations européennes (1). Atozet® doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse (notion de myopathie, antécédents d'intolérance aux statines, sujets âgés, avec insuffisance rénale et/ou hypothyroïdie non contrôlée, interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4, ...) Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique plus attentive est recommandée. Si la valeur basale de créatine phosphokinase (CPK) est significativement élevée ($> 5 \times$ limite supérieure de la normale ou LSN), le traitement ne devra pas être initié. En cas de survenue de symptômes musculaires (myalgies, notamment) chez un patient pendant le traitement, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé ($> 5 \times$ LSN, en dehors de toute interférence liée à un exercice musculaire intense), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est $\leq 5 \times$ LSN. Le traitement doit également être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK ($> 10 \times$ LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite, *a fortiori* chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3 \times$ LSN, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Atozet®.

Atozet® est remboursé dans les conditions suivantes :

- En catégorie B, chez les patients avec hypercholestérolémie primaire sous monothérapie par statine (déjà remboursée en catégorie B) si, après au moins 3 mois à la dose maximale tolérée, le taux de cholestérol LDL reste supérieur aux cibles thérapeutiques recommandées par les directives européennes (> 70 mg/dl ou > 100 mg/dl en fonction du profil de risque CV individuel) (1).
- En catégorie B, chez les patients avec hypercholestérolémie primaire sous bithérapie par ézétimibe plus statine, ayant déjà obtenu le remboursement (combinaison fixe ou prises séparées).
- En catégorie A, chez les patients avec hypercholestérolémie familiale avec un taux de cholestérol LDL > 70 mg/dl sous monothérapie par statine après au moins 3 mois à la dose maximale tolérée (si déjà remboursée en catégorie A).

CONCLUSION

La combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe (Atozet®) associe une statine puissante (atorvastatine) avec un inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol (ézétimibe). Cette combinaison est parmi les traitements pharmacologiques oraux les plus puissants pour faire diminuer la cholestérolémie, en particulier le taux de cholestérol LDL athérogène. L'objectif est de réduire au maximum le risque de complications CV chez les patients à haut ou très haut risque. Les profils de tolérance et de sécurité sont comparables à ceux des deux composants individuels et nécessitent la surveillance musculaire et hépatique habituelle. La combinaison fixe devrait assurer une meilleure observance thérapeutique par rapport à la prescription des deux molécules séparément. Elle paraît représenter une étape importante avant d'envisager le recours éventuel à d'autres thérapeutiques innovantes, plus puissantes mais plus onéreuses, comme les inhibiteurs de la protéine PCSK9 (8).

BIBLIOGRAPHIE

1. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al.— Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 118-127.
2. Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, et al.— Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louv Med*, 2014, **133**, 26-35.

3. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al.—EUROASPIRE IV : a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*, 2015 Feb 16. pii: 2047487315569401. [Epub ahead of print].
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.—Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*, 2003, **92**, 152-160.
5. Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
6. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, et al.—Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag* 2013, **9**, 719-727.
7. Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al.—Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 167-173.
8. Scheen AJ, Descamps OS.—Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 292-298.
9. Scheen AJ.—Le médicament du mois. L'atorvastatine (Lipitor®). *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 374-377.
10. Malhotra HS, Goa KL.—Atorvastatin : an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs*, 2001, **61**, 1835-1881.
11. Adams SP, Tsang M, Wright JM.—Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, **3**, CD008226.
12. Scheen AJ.—«Treating to New Targets» : plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 264-267.
13. Simoons S, Sinnaeve PR.—Generic atorvastatin, the Belgian statin market and the cost-effectiveness of statin therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, **27**, 49-60.
14. Scheen AJ.—Ezetimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 246-250.
15. Scheen AJ, Radermecker RP.—Ezetimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 606-611.
16. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP.—Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, **8**, 415-427.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.—Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 2387-2397.
18. Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, et al.—Étude «IMPROVE-IT» : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belge d'Athérosclérose/ Belgian Lipid Club. *Louv Med*, 2014, **133**, 692-701.
19. Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ.—Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 450-455.
20. Scheen AJ, Radermecker RP.—Le médicament du mois. Combinaison fixe ézetimibe/simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 585-590.
21. Lyseng-Williamson KA.—Ezetimibe/simvastatin: a guide to its clinical use in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, **12**, 49-56.
22. Radermecker RP, Scheen AJ.—Comment optimiser le traitement hypolipédiant : ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 311-317.
23. Anonymous.—Liptruzet : a combination of ezetimibe and atorvastatin. *Med Lett Drugs Ther*, 2013, **55**, 49-50.
24. Patino-Rodriguez O, Torres-Roque I, Martinez-Delgado M, et al.—Pharmacokinetic non-interaction analysis in a fixed-dose formulation in combination of atorvastatin and ezetimibe. *Front Pharmacol*, 2014, **5**, 261.
25. Bays HE, Chen E, Tomassini JE, et al.—Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, **29**, 209-218.
26. Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, et al.—Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin): what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? *Expert Opin Drug Saf*, 2015, **14**, 1445-1455.
27. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al.—Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, **107**, 2409-2415.
28. Bays HE, Averna M, Majul C, et al.—Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2013, **112**, 1885-1895.
29. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al.—Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 1489-1494.
30. Leiter LA, Bays H, Conard S, et al.—Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 1495-1501.
31. Stein E, Stender S, Mata P, et al.—Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*, 2004, **148**, 447-455.
32. Luo P, Li L, Wang LX, et al.—Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genet Mol Res*, 2014, **13**, 2377-2384.
33. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.—Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention : the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, **66**, 495-507.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur André Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be