

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Lipertance®

Atorvastatine - Perindopril - Amlodipine

La combinaison fixe d'ASCOT

est finalement arrivée

R. P. RADERMECKER (1)

RÉSUMÉ : L'association fixe d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine a été récemment commercialisée par la firme Servier sous le nom de Lipertance®. Il s'agit de la première association statine/ inhibiteur de l'enzyme de conversion/ inhibiteur calcique, présente sur le marché belge pour traiter les facteurs de risque que sont l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, tant en prévention primaire que secondaire. Les intérêts d'une telle triple thérapie sont nombreux en termes de réduction de morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire, comme on a pu l'observer dans l'étude ASCOT. Par ailleurs, associer ces trois molécules entraîne probablement des effets synergiques protecteurs tant sur le plan cardiaque que vasculaire. Outre les effets propres à chaque molécule qui sont bien connus, l'association en monoprise permet d'améliorer l'adhérence thérapeutique qui fait souvent défaut dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Lipertance® est proposé en différents dosages, à savoir 20/5/5 mg, 20/10/5 mg et 40/10/10 mg, respectivement, pour l'atorvastatine, le perindopril et l'amlodipine. Les contre-indications de cette association sont les mêmes que celles de chaque molécule et il en va de même pour son profil de tolérance.

MOTS-CLÉS : *Statine - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Atorvastatine - Perindopril arginine - Amlodipine - ASCOT - Dyslipidémie - Maladie coronaire - Hypertension artérielle - Adhérence thérapeutique*

LIPERTANCE®

THE ASCOT SINGLE-PILL COMBINATION HAS FINALLY ARRIVED
SUMMARY : The fixed association of atorvastatin, perindopril and amlodipine was recently launched by the firm SERVIER under the name of Lipertance®. It is the first fixed association of a statin, an ACE inhibitor and a calcium blocker present on the Belgian market to handle the risk factors that are hypertension and dyslipidemia which can be used both in primary and secondary cardiovascular prevention. The interests of such a triple combined therapy are many in terms of morbi-mortality reduction, as observed in ASCOT trial. Besides these results, the association of these three agents gives probably a synergic effect, which would be more effective to protect both heart and vessels. Moreover, a fixed association will improve treatment compliance and adherence, which are generally quite poor in the management of cardiovascular risk factors. Lipertance® is available with three different doses : 20/5/5 mg, 20/10/5 mg and 40/10/10 mg, respectively for atorvastatin, perindopril and amlodipine. Contraindications and side effects are the same as each component of this association and are well known.

KEYWORDS : *Statin - Angiotensin-converting enzyme inhibitor - Atorvastatin - Perindopril arginine - Amlodipine - ASCOT - Dyslipidemia - Coronary artery disease - Arterial hypertension - Therapeutic adherence*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) et la dyslipidémie représentent une cause majeure de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) dans la population générale. De plus, ces deux facteurs de risque coexistent fréquemment chez le même patient. Un patient hypertendu sur deux présente une hypercholestérolémie (1). Le risque CV chez ces patients est 4 fois plus

élevé que le risque d'un patient normotendu avec un taux de cholestérol normal (2). Jusqu'à récemment, on accordait relativement peu d'attention à l'approche du risque CV global par rapport au traitement des maladies ou des risques individuels qui influencent le risque CV, tels que l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Néanmoins, des études ont démontré que même une baisse relativement limitée de plusieurs de facteurs de risque peut entraîner une réduction plus importante du risque CV par rapport à une baisse très importante d'un seul facteur de risque (3), ce qui indique l'importance de traiter le risque CV global des patients à haut risque CV. Les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes calciques sont des molécules reconnues pour leur efficacité sur la protection CV. La firme Servier s'est engagée à répondre à ce besoin médical de traiter le risque CV global par le développement et la commer-

(1) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
Professeur de Pharmacologie clinique, Université de Liège, Belgique.

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt mais souligne que le présent article a été soumis à relecture à la firme Servier Belgique à la demande de la Revue Médicale de Liège.

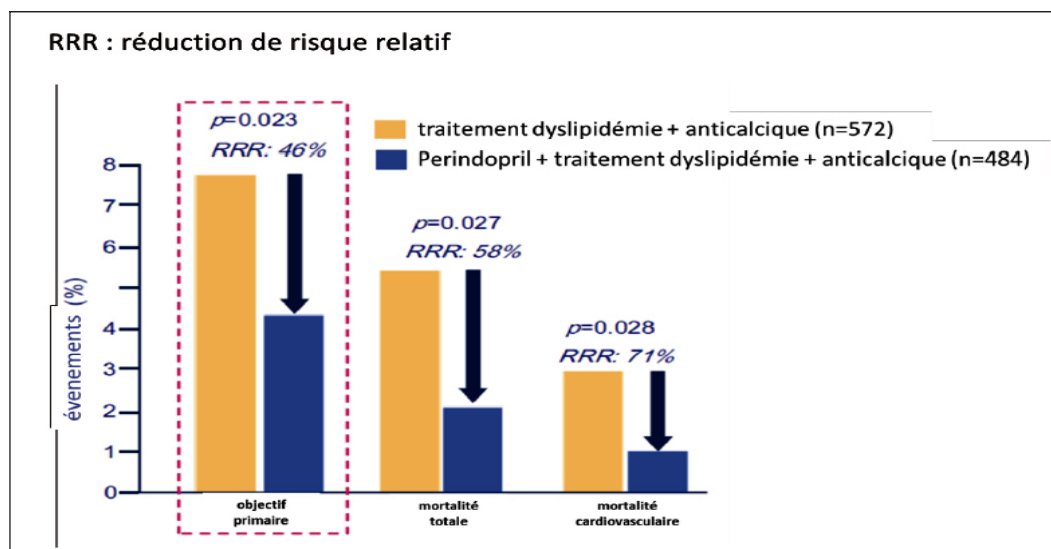


Figure 1. Résultats de la sous-analyse de l'étude EUROPA montrant l'intérêt d'associer perindopril à une bithérapie hypolipémiante/anticalcique.

cialisation de plusieurs associations fixes. Au cours des dernières années, elle a d'abord commercialisé la combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) (4) puis la triple association perindopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) (5). Récemment, elle a mis sur le marché l'association fixe utilisée dans l'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (6), composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine et dénommée Lipertance®. Cet article décrit de quelle manière l'utilisation de cette association fixe d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine peut améliorer l'approche thérapeutique et le pronostic chez les patients avec hypertension et/ou angine de poitrine stable associées à une dyslipidémie.

LES BESOINS MÉDICAUX POUR LES PATIENTS HYPERTENDUS ET/OU AVEC UNE ANGINE DE POITRINE STABLE PRÉSENTANT ÉGALEMENT UNE DYSLIPIDÉMIE

Selon le «2010 Global Burden of Disease study», plus de 2 millions de décès par an peuvent être attribués aux effets d'un taux de cholestérol élevé, et plus de 9 millions aux effets d'une pression artérielle élevée (7). Les directives européennes pour le traitement de l'HTA recommandent l'utilisation des statines chez les patients dyslipidémiques, ainsi que chez les patients hypertendus à haut risque CV. Ces directives européennes recommandent

également l'utilisation d'une combinaison fixe d'un IEC et d'un antagoniste calcique en raison de la supériorité pronostique par rapport à d'autres combinaisons fixes (8). Réduire tant la pression artérielle que le taux de LDL cholestérol (LDL-C) peut significativement réduire le risque CV. Les directives européennes pour le traitement de l'HTA recommandent que les patients coronariens stables soient traités avec un IEC, afin d'améliorer le pronostic du patient, et avec un anticalcique pour diminuer ses symptômes. Combiner ces deux traitements avec une statine qui aborde le facteur de risque lié à l'élévation du taux de LDL-C représente un avantage dans la prise en charge de ce type de patient.

Des preuves solides démontrent l'efficacité et le profil d'innocuité favorable de la combinaison d'une thérapie hypolipémiante, d'un IEC et d'un antagoniste calcique. Dans l'étude EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), une sous-analyse concernant les patients traités avec un traitement hypolipémiante (une statine dans 90 % des cas) + antagoniste calcique ± perindopril a démontré que l'ajout de perindopril à un traitement par un antagoniste calcique et un hypolipémiante entraînait une baisse significative ($p = 0,023$) de 46 % du critère combiné de la mortalité CV, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque (9) (Figure 1). Ces résultats ont été également observés chez les patients hyperten-

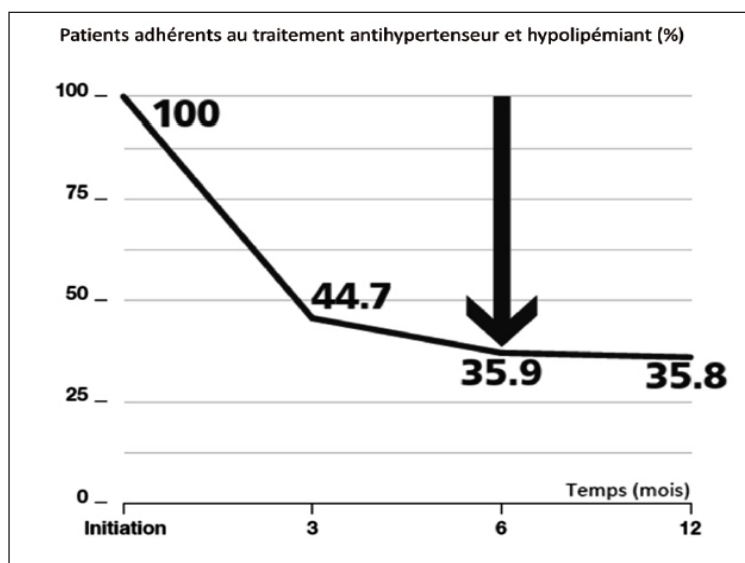


Figure 2. Défaut d'adhérence au traitement antihypertenseur et hypolipémiant au fil du temps (réf 9).

dus dans le bras «hypolipémiant» de l'étude ASCOT, qui a démontré qu'un traitement par combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril allait de pair avec une baisse significative du risque CV (6).

Malgré la disponibilité de ces molécules efficaces pour la prise en charge de l'HTA et de la dyslipidémie, la maîtrise de ces facteurs de risque reste imparfaite. En effet, certaines données montrent que jusque 2 patients sur 3 ont une pression artérielle et une hypercholestérolémie incontrôlées (10). Une des raisons de cet échec relatif réside, notamment, dans le manque d'adhérence au traitement. On peut d'ailleurs observer que seulement 1 patient sur 3 reste adhérent au traitement antihypertenseur et hypolipémiant après 6 mois de suivi (11) (Figure 2). Le manque d'adhérence aux traitements est un problème majeur pour ces patients à haut risque CV, souvent asymptomatiques. Cette non-adhérence au traitement antihypertenseur peut augmenter le risque de mortalité totale de 29 % tandis que celle liée à la non-prise de statines augmente de 45 % (12).

MÉCANISMES D'ACTION

ATORVASTATINE

L'atorvastatine, commercialisée depuis 1998, est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en

particulier du cholestérol (13). L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des particules de LDL circulantes. L'effet est donc double puisqu'il existe une inhibition de la synthèse et une augmentation de la captation hépatique du LDL-C. En outre, la prise de la statine entraîne non seulement une augmentation importante mais aussi prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale, une population habituellement résistante à de nombreux autres thérapeutiques hypolipémiantes. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme (14). La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs, ce qui permet une prise unique par jour couvrant les 24 heures à tout moment de la journée, y compris le matin (14). Des études qui comparent la prise matinale d'atorvastatine avec une prise le soir ont démontré qu'il n'y a pas de différence dans l'efficacité, quel que soit le moment de la prise d'atorvastatine (15, 16).

PERINDOPRIL

Le perindopril est un IEC à longue durée d'action, très bien étudié dans l'hypertension artérielle (17). Il agit en bloquant la formation de l'angiotensine II et de l'aldostérone et donc leurs actions indésirables sur les vaisseaux et le cœur. Le perindopril, comme tout inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), diminue les résistances vasculaires périphériques et l'expansion de la volémie (via la baisse de la rétention hydro-sodée induite par le SRAA). Par l'ensemble de ces mécanismes, il diminue la pression artérielle et la post-charge cardiaque. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. En règle générale, le débit sanguin rénal augmente aussi, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituellement inchangé. Le perindopril inhibe également l'angiotensine convertase tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur certains organes cibles comme le myocarde ou le rein. Le perindopril inhibe également la dégradation de la bradykinine. Cette préservation de bradykinine aide à la diminution de la pression artérielle en stimulant la libération des facteurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO); cependant, elle peut engendrer parfois une toux. L'action de la bradykinine protège l'endothélium vasculaire et diminue l'apoptose endothéliale. L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures grâce à son ratio vallée/pic qui est de l'ordre de 87-100 % (18).

AMLODIPINE

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme d'action antihypertenseur est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. L'amlodipine exerce aussi un effet anti-angineux. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé. Néanmoins, l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants. D'une part, l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale et donc la post-charge. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tan-

dis que la fréquence cardiaque reste stable. D'autre part, le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport en oxygène au myocarde en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor). La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et donc également compatible avec une administration en une prise unique journalière (19).

PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez les sujets sains, l'administration concomitante d'atorvastatine 40 mg, de perindopril arginine 10 mg, et d'amlodipine 10 mg a entraîné une augmentation non cliniquement significative de 23 % de l'aire sous la courbe de l'atorvastatine. La concentration maximale de perindopril a été augmentée d'environ 19 %, sans incidence sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif, c'est-à-dire du perindoprilat. La vitesse et le degré d'absorption de l'amlodipine co-administrée avec l'atorvastatine et le perindopril ne sont pas significativement différents de ceux de l'amlodipine administrée seule. Compte tenu de la longue demi-vie des trois molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important du point de vue du contrôle de la pression artérielle et de l'observance thérapeutique (20).

EFFICACITÉ DANS L'HYPERTENSION ET L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

L'atorvastatine a démontré son efficacité sur la baisse du LDL-C dans plusieurs études. L'effet de toutes les statines sur le taux de LDL-C a été étudié par Law et coll. dans trois méta-analyses : la première a impliqué 164 essais randomisés à court terme concernant six statines évaluant la réduction du LDL-C; la seconde impliquait 58 essais randomisés testant l'abaissement du taux de cholestérol par tous les moyens et son impact sur les événements cardiaques ischémiques; enfin, la troisième a impliqué 9 études de cohorte et les mêmes 58 essais randomisés ayant trait à la problématique des AVC. Parmi les statines actuellement disponibles dans la pratique quo-

tidienne, l'atorvastatine fournit une réduction très efficace du taux de LDL-C avec une diminution observée de 37 %, 43 % et 49 %, respectivement avec une posologie de 10 mg, 20 mg et 40 mg (21).

Perindopril et amlodipine sont des molécules reconnues dans le traitement de l'HTA et leur efficacité sur la réduction de la pression artérielle en monothérapie ou en combinaison est bien démontrée. L'étude SYMBIO, une étude longitudinale prospective, ouverte, de phase 4, comprenant 2.132 patients déjà traités pour une HTA avec un IEC et / ou un antagoniste calcique (principalement l'amlodipine), a démontré que la combinaison du perindopril et de l'amlodipine diminue significativement la pression artérielle indépendamment du traitement précédent. Dans la même étude, la combinaison du perindopril et de l'amlodipine a réduit la pression artérielle dès le premier mois de traitement, quel que soit le degré d'hypertension initial (22).

L'ajout d'une statine à un traitement par IEC et anticalcique présente aussi des avantages sur le plan de la pression artérielle. L'étude ACCOMPLISH a démontré que les patients qui recevaient un traitement hypolipémiant, un IEC, et un anticalcique avaient une plus forte chance d'atteindre un contrôle de la pression artérielle par rapport à ceux qui ne recevaient pas de traitement hypolipémiant (23).

EFFICACITÉ SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

L'association atorvastatine-perindopril-amlodipine a démontré son efficacité au niveau de la morbi-mortalité chez les patients hypertendus avec des facteurs de risque dans l'étude ASCOT-LLA, et chez les patients coronariens dans une sous-analyse de l'étude EUROPA. Cette dernière a démontré que l'ajout de perindopril à un traitement par un antagoniste calcique et un hypolipémiant entraînait une baisse significative ($p = 0,023$) de 46 % du critère combiné de la mortalité CV, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque. Dans cette analyse, il a également été constaté une baisse du risque de mortalité totale (58 %; $p = 0,027$), du risque de mortalité CV (71 %; $p = 0,028$) et du risque de mortalité (28 %; $p = 0,28$) ainsi que de l'insuffisance cardiaque (41 %; $p = 0,66$) (9).

L'étude ASCOT-LLA a démontré que l'association spécifique des molécules d'atorvas-

tatine, de perindopril et d'amlodipine réduisait le risque CV de manière significative chez les patients hypertendus avec facteurs de risque. Dans l'étude ASCOT, 10.305 patients avec un taux de cholestérol total $\leq 6,5$ mmol/l étaient inclus dans le bras lipidique et randomisés dans un groupe placebo et un groupe traité avec l'atorvastatine. Cet essai a démontré que les patients sous atorvastatine avaient une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde non fatal et de maladie coronaire fatale de 53 % ($p < 0,001$) (6). Une sous-analyse de l'étude ASCOT-LLA chez des patients traités pendant la durée complète de l'étude avec l'association libre d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine (équivalente au Lipertance®) démontre une réduction de 42 % (HR 0,58 IC : 0,40 - 0,85) du risque relatif de la mortalité CV infarctus du myocarde non fatal, ou AVC par comparaison aux patients traités par l'association d'atorvastatine, d'aténolol et de bendrofluméthiazide. Des effets similaires sont observés pour les autres objectifs de cette sous-analyse (24).

SYNERGIE ANTI-ATHÉROSCLÉROTIQUE D'ATORVASTATINE-PERINDOPRIL-AMLODIPINE

Les résultats positifs de la combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril indiquent une potentielle action synergique de ces trois molécules. La stabilité accrue des plaques athérosclérotiques et la différenciation améliorée des cellules musculaires lisses lors d'un traitement par combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril peuvent expliquer les bénéfices CV. L'atorvastatine, l'amlodipine et le perindopril ont, tous trois, des propriétés anti-athérosclérotiques avérées. Ils inhibent le dysfonctionnement endothélial, l'oxydation des LDL, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ainsi que la dégradation de la capsule fibreuse de la plaque athérosclérotique. Cette triple thérapie entraîne probablement la stabilisation de la plaque athérosclérotique existante (9).

LE DÉFAUT D'ADHÉRENCE

Une méta-analyse de trois grandes études sur l'utilisation des associations fixes démontre que l'utilisation de celles-ci augmente l'adhérence thérapeutique de 44 % chez ceux qui ont une mauvaise adhérence à la base (24). Le recours à la «polypill» représente donc un

moyen d'améliorer l'adhérence au traitement (observance thérapeutique) (25). Les autres avantages potentiels d'une association fixe sont : un spectre thérapeutique plus large via des mécanismes d'action complémentaires comme évoqué supra, une durée d'action plus longue grâce à une meilleure pharmacodynamique, une réduction des effets indésirables grâce à l'usage de dosages plus faibles, et un coût moindre pour le patient et la société.

PRÉSENTATION ET INDICATIONS

Lipertance® est disponible sous forme de comprimés pelliculés, en trois présentations variant les doses d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine. Lipertance® est indiqué, dans le traitement de l'HTA et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies. Le traitement habituel est d'un comprimé par jour le matin avant le repas.

Les trois dosages disponibles associent atorvastatine 20 mg avec perindopril 5 mg ou 10 mg et amlodipine 5 mg, ou atorvastatine 40 mg avec perindopril 10 mg et amlodipine 10 mg. Le profil de tolérance et de sécurité des trois molécules composant l'association fixe Lipertance® est bien connu. Les contre-indications et mises en garde sont évidemment celles des composés séparés.

CONCLUSION

L'association fixe d'atorvastatine, perindopril et amlodipine (Lipertance®) offre une option innovante pour le traitement des patients hypertendus et/ou des patients coronariens présentant une hypercholestérolémie. La synergie anti-athérosclérotique des mono-composants amène des bénéfices qui se traduisent en une protection CV prouvée dans de grandes études cliniques. L'application de cette association fixe dans la pratique clinique pour traiter le risque CV global du patient entraîne une amélioration de l'adhérence thérapeutique, une amélioration de l'efficacité du traitement et une protection CV accrue. Lipertance® est la première association fixe combinant une statine, un IEC et un anticalcique dans la prévention primaire et secondaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, et al.— Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract*, 2012, **2012**, 925046.
2. Keith C Ferdinand.— Primary prevention trials: lessons learned about treating high-risk patients with dyslipidemia without known cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*, 2005, **21**, 1091-1097.
3. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, et al.— Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*, 2005, **365**, 434-441.
4. Scheen AJ, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 223-227.
5. Scheen AJ, Lancellotti P, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 565-570.
6. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.— ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2982-2988.
7. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al.— A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, **380**, 2224-2260.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.— 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*, 2013, **22**, 193-278.
9. Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ.— Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, **16**, 241-253.
10. Egan BM, Li J, Qanungo S, et al.— Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation*, 2013, **128**, 29-41.
11. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al.— Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*, 2005, **23**, 1147-1152.
12. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al.— Adherence to cardiovascular therapy : a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*, 2013, **34**, 2940-2948.
13. Scheen AJ.— Pharma-clinics. Le médicament du mois. L'atorvastatine (Lipitor®). *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 374-377.
14. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/sortis_6_12/WC500013167.pdf

15. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, et al.— Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*, 1996, **36**, 604-609.
16. Plakogiannis R, Cohen H, Taft D.— Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, **62**, 2491-2494.
17. Ghiadoni L.— Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 1633-1642.
18. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Coversyl_30/WC500010686.pdf
19. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Amlovita_29/WC500010665.pdf
20. Résumé des caractéristiques du produit Lipertance®. <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE482942&leafletType=rcp>
21. 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.
22. Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al.— Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig*, 2012, **32**, 603-612.
23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.— ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
24. Huffman MD.— The polypill : from promise to pragmatism. *PLoS Med*, 2015, **12**, e1001862.
25. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire : la « polypill », une solution pour vaincre l'inertie clinique et le manque d'observance ? *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 267-272.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr R. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : regis.radermecker@chu.ulg.ac.be