

LE MÉDICAMENT DU MOIS

COMBINAISON FIXE ATORVASTATINE-PÉRINDOPRIL (LIPERCOSYL®) POUR LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

LANCELOTTI P (1), ANCION A (2), SCHEEN AJ (3)

RÉSUMÉ : Liperkosyl® est une association fixe d'atorvastatine et périndopril, un hypocholestérolémiant et un anti-hypertenseur, qui permettent de contrôler la pression artérielle ainsi que le taux de cholestérol chez le patient hypertendu avec dyslipidémie : l'atorvastatine, un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, et le périndopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Six présentations avec des dosages différents pour chaque molécule sont disponibles de façon à pouvoir individualiser le traitement. Les précautions d'emploi propres à chaque médicament doivent évidemment être respectées. L'utilisation d'une telle association permet d'assurer un bon niveau de cholestérol tout en contrôlant la pression artérielle.

MOTS-CLÉS : *Hypertension artérielle - Cholestérol - Atorvastatine - Périndopril - Combinaison fixe - Athérosclérose*

**FIXED COMBINATION ATORVASTATIN-PERINDOPRIL
(LIPERCOSYL®) FOR SUBSTITUTION TREATMENT OF
CARDIOVASCULAR RISK MANAGEMENT**

SUMMARY : Liperkosyl® is a fixed combination of atorvastatin and perindopril, a cholesterol-lowering and an antihypertensive agent, which allows blood pressure and cholesterol levels to be controlled in hypertensive patients with dyslipidemia : atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, and perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. Six presentations with different dosages of each molecule are available so the treatment can be individualized. Specific precautions of use to each medication must obviously be observed. The use of such a combination helps to ensure a good level of cholesterol while controlling blood pressure.

KEYWORDS : *High blood pressure - Cholesterol - Atorvastatin- Perindopril - Fixed combination - Atherosclerosis*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) ainsi que la dyslipidémie représentent les facteurs de risque principaux de la survenue des maladies cardiovasculaires (CV).

L'HTA est une maladie complexe qui représente une cause majeure de morbi-mortalité CV, dans la population générale, mais plus encore dans certaines populations particulièrement à risque, comme les patients diabétiques, les personnes âgées ou encore les sujets avec diminution de la fonction rénale (1). Les complications principales consistent en maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux (AVC : thrombotiques et hémorragiques) et progression accélérée vers l'insuffisance rénale terminale. Outre le fait qu'elle soit souvent méconnue car généralement asymptomatique, l'HTA est imparfaitement prise en charge, avec un nombre important de patients n'atteignant pas les valeurs cibles. Cet échec résulte à la fois d'une certaine inertie thérapeutique de la part des soignants (2) et d'un défaut

d'observance vis-à-vis des médicaments prescrits de la part des patients (3). L'inertie clinique s'explique, notamment, par un défaut d'adaptation des traitements médicamenteux et un retard dans le recours à plusieurs antihypertenseurs en cas de mauvais résultat de la pression artérielle (PA) (2). En effet, de nombreux patients devraient recevoir deux, trois agents antihypertenseurs, voire davantage (notamment les sujets obèses avec un diabète de type 2), alors qu'ils ne reçoivent, trop souvent, qu'une simple monothérapie ou, tout au plus, une bithérapie. Par ailleurs, la non-observance peut s'expliquer aisément par le nombre, souvent important, de médicaments à prendre quotidiennement pour une affection silencieuse et dont les risques sont insuffisamment connus dans la population, mais aussi par la survenue éventuelle de manifestations indésirables iatrogènes (3).

Un moyen simple de pallier, au moins partiellement, ces deux écueils est de recourir à des associations médicamenteuses en un seul comprimé (4).

L'HTA est un facteur de risque CV qui est souvent associé à un taux de cholestérol total élevé. En effet, la prévalence mondiale des patients hypertendus présentant des valeurs de cholestérol excessives est de 50 % (5). La dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s) : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL-cholestérol

(1) ULiège, Service de Cardiologie, GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(3) ULiège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(HDL-C), LDL-cholestérol (LDL-C), triglycérides (TG). Plusieurs de ces anomalies sont liées au risque CV. L'augmentation du CT et du LDL-C, la baisse du HDL-C et, à un moindre degré, l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risque d'accidents CV (maladie coronaire, AVC ischémique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

De nos jours, de plus en plus de patients présentent une HTA et une dyslipidémie associée (6). Le risque CV des patients hypertendus augmente de façon exponentielle avec l'augmentation des facteurs de risque. Ainsi, on peut retrouver, dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, pour la prise en charge des dyslipidémies, le tableau SCORE qui représente le risque de décès dans les 10 ans selon la pression artérielle systolique (mmHg), le taux de cholestérol total (mg/dl), le sexe et l'âge du patient ainsi que le fait d'être fumeur ou non fumeur (Figure 1) (7).

Les études montrent que l'observance thérapeutique des patients ayant à la fois de l'HTA et une hypercholestérolémie est mauvaise. Environ 2 patients sur 3 avec ces deux comorbidités ne sont contrôlés ni pour le LDL-C, ni pour la PA (6). L'adhérence au traitement est faible : lorsqu'un patient reçoit un traitement antihyper-

Figure 1. Score de risque de maladie cardiovasculaire mortelle sur dix ans dans les régions européennes à faible risque cardiovasculaire.

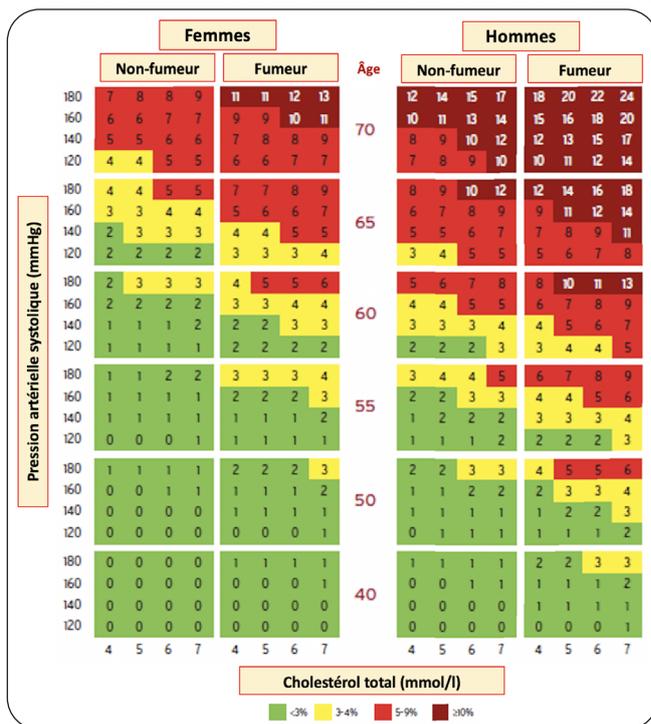
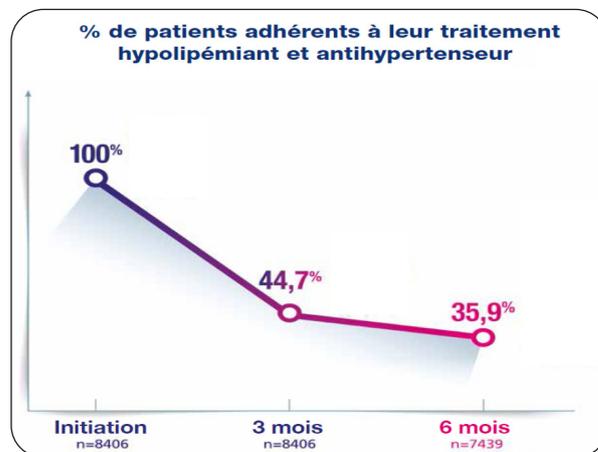


Figure 2. Adhérence au traitement antihypertenseur et hypolipémiant. Adapté de la référence (8).



tenseur et une statine, la compliance décline et 2 patients sur 3 ne sont plus adhérents à leur traitement après les 6 premiers mois (Figure 2) (8).

L'HTA et la dyslipidémie sont deux facteurs de risque qui entraînent l'apparition d'athérosclérose, qui est la pierre angulaire du continuum CV et de l'apparition des complications CV, comme les infarctus de myocarde, les AVC, etc.

Le présent article décrit les caractéristiques d'une nouvelle combinaison fixe entre une statine puissante (atorvastatine) et un IEC bien connu (périndopril arginine), commercialisée par la firme Servier sous le nom de Liperkosyl®. Cette combinaison devrait permettre de mieux contrôler la PA et la dyslipidémie, limiter les accidents CV, atténuer l'inertie thérapeutique (2) et améliorer l'observance (3) des patients hypertendus dyslipidémiques.

MÉCANISMES D'ACTION

1. PÉRINDOPRIL

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, ECA) (9). Cette ECA, ou kinase, est une exopeptidase également associée à une dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du

rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, son inhibition conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et aussi, par conséquent, à une activation du système des prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux). Le périmdopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périmdoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Le périmdopril a fait preuve d'une protection CV chez des patients présentant une insuffisance coronaire stable (parmi lesquels, bien entendu, nombreux étaient aussi hypertendus) dans l'étude EUROPA («EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease») (10). Par ailleurs, le périmdopril, en combinaison avec l'indapamide, a également démontré son efficacité chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque CV dans l'étude ADVANCE, avec une meilleure protection, à la fois CV et rénale (11). Le périmdopril a également montré son efficacité dans la prévention secondaire des AVC dans l'étude PROGRESS («Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study») (12). Au vu de ces différentes propriétés, il n'est donc pas étonnant que le périmdopril ait déjà été présenté en combinaisons fixes avec d'autres molécules, l'indapamide (Preterax®) (13), le bisoprolol (Bipressil®) (14) et le duo indapamide-amlodipine (Triplixam®) (15), trois spécialités déjà présentées dans la Revue médicale de Liège.

2. ATORVASTATINE

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-co-enzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et, en particulier, du cholestérol (16).

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 LDL (16).

Enfin, l'atorvastatine entraîne une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes et exerce une certaine action anti-inflammatoire.

PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains, l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine, de 10 mg de périmdopril arginine et de 10 mg d'amlodipine a entraîné une augmentation de 23 %, cliniquement non significative, de la surface sous la courbe des taux plasmatiques de l'atorvastatine. La concentration maximale de périmdopril a augmenté d'environ 19 %, mais les paramètres pharmacocinétiques du périmdoprilate, le métabolite actif, n'ont pas été modifiés. La vitesse et l'importance de l'absorption de l'amlodipine en cas d'administration concomitante avec l'atorvastatine et le périmdopril n'étaient pas significativement différentes de celles de l'amlodipine administrée seule.

Dans une autre étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains, l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine, de 10 mg de périmdopril arginine et de 100 mg d'acide acétylsalicylique a entraîné une augmentation de 32 % de la concentration maximale de périmdopril, mais ici aussi, les paramètres pharmacocinétiques du périmdoprilate, le métabolite actif, n'ont pas été modifiés. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été identifiée pour l'atorvastatine, l'acide acétylsalicylique et leurs métabolites respectifs.

Ces études démontrent que la co-administration de périmdopril/atorvastatine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de leurs métabolites actifs, comparativement à leur administration séparée.

PHARMACODYNAMIE

L'efficacité du périmdopril est reconnue à tous les stades de l'HTA : légère, modérée, sévère. Une réduction des PA systolique et diastolique est observée à la fois en décubitus et en orthostatisme (17). Le périmdopril réduit les résistances vasculaires périphériques, conduisant à une diminution de la PA. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque. Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé. Par ses propriétés vasodilatatrices, le périmdopril améliore l'élas-

ticité des gros troncs artériels et diminue le ratio media/lumen des petites artères. Il réduit aussi l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures. Le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87-100 %. La diminution de la PA se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la PA.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de CT de 30 % à 46 %, de LDL-C de 41 % à 61 %, de l'apolipoprotéine B de 34 % à 50 % et des triglycérides de 14 % à 33 % et augmente celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1 (16). Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie nonfamiliale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant. Il a été démontré que les diminutions du CT, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuent le risque d'événements et de décès d'origine CV.

ÉTUDES CLINIQUES

1. ÉTUDE ASCOT

L'effet combiné de l'atorvastatine et des anti-hypertenseurs périndopril et amlodipine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, (ASCOT-LLA : «The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm»), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor traité, et présentant des taux de CT $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) (18). Tous les patients présentaient au moins trois des facteurs de risque CV prédéfinis suivants : sexe masculin, âge ≥ 55 ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'AVC, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

Dans une analyse *post hoc*, un sous-groupe de patients randomisés sous le traitement à base d'amlodipine a été traité par périndopril en association, soit avec de l'atorvastatine (n = 1.950), soit avec un placebo (n = 1.926). Le risque glo-

bal de maladie cardiaque d'origine coronaire (infarctus du myocarde non fatal, y compris asymptomatique, + maladie coronaire fatale) a été réduit de 42 % (intervalle de confiance ou IC 95 % 0,396; 0,837). Il existait également une réduction significative de 46 % du risque de mortalité CV (IC 95 % 0,344; 0,854), une réduction de 40 % du critère composite mortalité CV + infarctus du myocarde + AVC (IC 95 % 0,461; 0,779), une réduction de 36 % du critère composite maladie coronaire + AVC fatal et non fatal (IC 95 % 0,490; 0,846), une réduction de 32 % des événements coronariens totaux (IC 95 % 0,516;0,883) et une réduction de 29 % de la mortalité, toutes causes confondues (IC 95 % 0,555;0,915). Ces résultats démontrent le bénéfice d'ajouter de l'atorvastatine à un traitement par périndopril chez les patients hypertendus (18). Rappelons que la trithérapie atorvastatine-périndopril-amlodipine, validée dans ASCOT, a été commercialisée par la firme Servier sous le nom de Lipertance®, spécialité déjà présentée dans la Revue médicale de Liège en 2017 (19).

2. ÉTUDE EUROPA

Dans la maladie coronaire stable, l'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a évalué l'efficacité du périndopril durant 4 ans (10). Un total de 12.218 patients, âgés de plus de 18 ans, ont été randomisés sous 8 mg de périndopril tert-butylamine (équivalent à périndopril arginine 10 mg) (n = 6.110) ou sous placebo (n = 6.108). Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiant et des bêta-bloquants. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité CV, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Dans le sous-groupe de patients traités par hypolipémiant, dans une analyse *post hoc* de l'étude EUROPA, l'addition de périndopril à l'hypolipémiant (n = 3.534) a révélé une réduction significative de 1,7 % du risque absolu (réduction du risque relatif ou RRR de 21,8 %, IC 95 % 0,634; 0,964) par rapport au placebo associé à l'hypolipémiant (n = 3.499) pour le critère composite principal comprenant mortalité CV myocarde non fatal et arrêt cardiaque réanimé, démontrant ainsi la plus-value de combiner le périndopril avec un traitement hypolipémiant (10).

3. ÉTUDE REVERSAL

L'étude REVERSAL («Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering») a comparé l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine, évalué par échographie intra-vasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de maladie coronaire. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253). La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249) (20).

Cette étude confirme donc les résultats d'une autre étude clinique de plus grande ampleur, l'étude PROVE-IT. Cette étude a montré une réduction significative des événements CV majeurs de 16 % avec l'atorvastatine 80 mg, abaissant le taux de LDL-C moyen à 62 mg/dl, par rapport à la pravastatine 40 mg, abaissant le LDL-C moyen à 95 mg/dl, renforçant ainsi le concept «the lower, the better» (21).

4. ÉTUDE PERSPECTIVE

L'étude PERSPECTIVE, qui est une analyse *post hoc* de l'étude EUROPA sur la composition de la plaque d'athérosclérose démontre, chez 188 patients soumis à la technique ICUS («Intra Coronary UltraSound»), que la surface des plaques non calcifiées a diminué de -0,33 avec périndopril *versus* -0,03 avec placebo (22). Ceci démontre l'effet protecteur du périndopril sur le moteur du continuum CV, qui est l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale. Le périndopril est le seul antihypertenseur à avoir démontré cet effet sur les plaques non calcifiées.

Au vu des résultats de l'ensemble de ces études, cette combinaison d'atorvastatine et de périndopril, dans un seul comprimé, représente donc une solution dans la lutte contre l'athérosclérose.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

Le profil de tolérance et de sécurité des deux molécules, le périndopril (9) et l'atorvastatine (16), composant la combinaison fixe Lipercosyl® est bien connu.

Toutes les contre-indications et mises en garde relatives à chacun des composants doivent, bien évidemment, s'appliquer à l'association fixe Lipercosyl®. Des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec d'autres molécules et il est particulièrement déconseillé d'administrer simultanément des médicaments ou classes thérapeutiques susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie ou d'une insuffisance rénale. Le détail des précautions à prendre sort du cadre de cet article et peut être trouvé dans la notice scientifique de la spécialité. Rappelons que l'utilisation du Lipercosyl®, qui contient un IEC et une statine, est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement.

PRÉSENTATION ET INDICATIONS RECONNUES

Lipercosyl® est disponible, sous forme de capsules, en six présentations variant les doses respectives d'atorvastatine et de périndopril (Tableau I). Cette large diversité de la gamme facilite une prescription individualisée de la part du praticien, en fonction des caractéristiques du patient et des objectifs personnalisés de PA et de LDL-C à atteindre.

Lipercosyl® est indiqué comme traitement de substitution dans le cadre de la prise en charge du risque CV de l'adulte correctement contrôlé avec l'atorvastatine et le périndopril administrés de manière concomitante à la même dose, mais sous forme de produits séparés.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Tableau I. Dosages disponibles de la combinaison fixe Lipercosyl® en Belgique.

Périndopril en bithérapie avec atorvastatine	
Dosage d'atorvastatine	Dosage de périndopril
10 mg	5 mg
20 mg	5 mg
40 mg	5 mg
10 mg	10 mg
20 mg	10 mg
40 mg	10 mg

CONCLUSION

Afin de traiter l'athérosclérose, pierre angulaire du continuum CV, Lipercoyl® offre un traitement associant l'efficacité anti-hypertensive du péridopril à l'efficacité hypolipémiante de l'atorvastatine. Cette association fixe, en une seule prise, joue également un rôle favorable à la fois sur l'inertie et l'observance thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Krzesinski JM, Saint-Remy A. Les maladies complexes : l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege* 2012;**67**:279-85.
- Krzesinski JM. Inertie thérapeutique dans le domaine de l'hypertension artérielle. Pourquoi et comment combattre cette attitude. *Rev Med Liege* 2010;**65**:273-7.
- Krzesinski JM, Krzesinski F. Importance de la mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur dans la population hypertendue : comment l'améliorer ? *Rev Med Liege* 2010;**65**:278-84.
- Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart N. Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013;**7**:246-59.
- Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, et al. Hypertension control and cardiometabolic risk : a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012;**2012**:925046.
- 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.
- Scheen AJ. Comment j'explore... le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans: de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liege* 2004;**59**:460-6.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1147-52.
- Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2011;**12**:1633-42.
- Scheen AJ, Legrand V. L'étude EUROPA : protection cardio-vasculaire avec le péridopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liege* 2003;**58**:713-6.
- Scheen AJ, Krzesinski JM. ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe péridopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2007;**62**:639-43.
- Scheen AJ. Protection secondaire de l'accident vasculaire cérébral par le péridopril : l'étude PROGRESS. *Rev Med Liege* 2001;**56**:792-5.
- Krzesinski JM. Preterax®, la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liege* 2004;**59**:601-6.
- Gach O, Falque B, Canivet A, et al. Bipressil® : première association fixe bisoprolol et péridopril arginine. *Rev Med Liege* 2017;**72**:260-5.
- Scheen AJ, Lancellotti P, Krzesinski JM. Combinaison fixe péridopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege* 2014;**69**:565-70.
- Scheen AJ. Le médicament du mois. L'atorvastatine (Lipitor®). *Rev Med Liege* 1998;**53**:374-7.
- Scheen AJ, Krzesinski JM. Combinaison fixe péridopril-amlodipine dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liege* 2009;**64**:223-7.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149-58.
- Radermecker RP. Lipertance® Atorvastatine - Perindopril - Amlodipine. La combinaison fixe d'ASCOT est finalement arrivée. *Rev Med Liege* 2017;**72**:416-22.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:1071-80.
- Scheen AJ, Kulbertus H. REVERSAL et PROVE-IT : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liege* 2004;**59**:167-73.
- Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. Perspective coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound : importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis* 2009;**20**:409-14.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be