

ATOZET[®], COMBINAISON FIXE D'ATORVASTATINE ET D'ÉZÉTIMIBE CE QUE CELA VA CHANGER "FROM A TO Z"

O.S. Descamps

Improvement of a new combination of atorvastatin and ezetimibe

What changes are to be expected "From A to Z"

ATOZET[®] contains two active agents, atorvastatin and ezetimibe, which inhibit the pathways pertaining to hepatic synthesis and intestinal absorption of cholesterol, thereby reducing the LDL levels by 50 to 65%. Each active ingredient has proven its effectiveness to significantly reduce the incidence of cardiovascular disease. From a practical point of view, the reimbursement conditions (INAMI/RIZIV) for this combination pack have been rightly adjusted to the latest European and Belgian recommendations, allowing patients at very high risk to be optimally treated. The combination 'two in one' is also likely to facilitate therapeutic adherence. ATOZET[®] is particularly indicated in secondary prevention, in primary prevention, and in patients with a very high SCORE ($\geq 10\%$), patients with diabetes, or those with familial hypercholesterolemia whose LDL cholesterol levels remain inadequately controlled by statin monotherapy alone.

KEY WORDS

Cholesterol, cardiovascular disease, cardiovascular prevention, guidelines, statin, ezetimibe, diabetes, adherence.

L'ATOZET[®] combine deux principes actifs, l'atorvastatine et l'ézétimibe, inhibant de concert, les voies de synthèse hépatique et d'absorption intestinale du cholestérol pour réduire les taux de cholestérol LDL de 50 à 65%. Chacun d'eux a également prouvé son efficacité pour réduire de manière significative l'incidence des maladies cardiovasculaires. D'un point de vue pratique, les conditions de remboursement (INAMI/RIZIV) pour cette combinaison ont été parfaitement ajustées aux dernières recommandations européennes et belges, permettant ainsi de traiter de manière optimale les patients à très haut risque. La combinaison « deux en un » facilitera aussi l'adhérence thérapeutique. L'ATOZET[®] s'indique particulièrement en prévention secondaire et en prévention primaire avec un très haut SCORE ($\geq 10\%$) ainsi que chez les patients diabétiques ou avec une hypercholestérolémie familiale dont les taux de cholestérol LDL restent insuffisamment contrôlés par un traitement bien conduit avec une statine en monothérapie.

Que savons-nous à ce propos ?

- Malgré la prescription de statines, la majorité des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (< 70 mg/dL) préconisée par les dernières recommandations européennes et belges.
- La cause est sans doute multifactorielle : limitations de la puissance des monothérapies, de l'adhérence thérapeutique ou des conditions actuelles de remboursement ?

Que nous apporte cet article ?

- L'ATOZET[®] (laboratoire MSD Belgium), combinaison fixe entre une des statines les plus puissantes (atorvastatine) et l'ézétimibe, permet une réduction puissante du taux de cholestérol LDL de 50 à 65%.
- Les nouvelles conditions de remboursement (INAMI/RIZIV) de cette spécialité ont été alignées avec les dernières recommandations.
- Ces perspectives devraient permettre l'atteinte de la cible thérapeutique chez un plus grand nombre de patients à très haut risque cardiovasculaire qui ne sont pas contrôlés avec une statine en monothérapie : en prévention secondaire, en prévention primaire (SCORE $\geq 10\%$), chez les patients diabétiques ou avec une hypercholestérolémie familiale.

What is already known about the topic?

- Despite the prescription of statins, most patients with high cardiovascular risk do not reach LDL cholesterol target (< 70 mg/dL) as recommended by the European and Belgian guidelines.
- The cause is multifactorial : limitations of the potency of statin in monotherapy, of the patient therapeutic adherence or of the current conditions of reimbursement ?

What does this article bring up for us?

- ATOZET[®] (laboratory MSD Belgium), a fixed combination of one of the most potent statins (atorvastatin) and ezetimibe provided a powerful 50 to 65% reduction of LDL cholesterol
- The new conditions of reimbursement (INAMI/RIZIV) for this combination have been adjusted to the latest recommendations
- These perspectives will allow to achieve LDL-C target in a larger number of patients at very high cardiovascular risk : in secondary prevention, in primary prevention (SCORE $\geq 10\%$), in patients with diabetes or with a familial hypercholesterolemia.

INTRODUCTION

Alors que les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité et de morbidité en Belgique, le cholestérol LDL (LDL-C) constitue actuellement un puissant levier pour contrôler ce risque. En pratique toutefois, comme le montre l'étude EUROASPIRE IV (1) (Tableau 1) une large proportion des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL) préconisée par les recommandations européennes (2,3,4) et ce, malgré la prescription de statines. Trois raisons peuvent être avancées. La première est que les (mono)thérapies disponibles ne sont pas assez puissantes. La seconde est que l'adhérence n'est pas toujours totale surtout pour des patients à haut risque qui reçoivent de multiples traitements pour corriger leurs autres facteurs de risque (diabète, hypertension, aspirine, ...). La troisième est que les conditions actuelles de remboursement ne rendent pas faciles l'application d'une intensification du traitement hypolipémiant.

L'arrivée d'une combinaison fixe entre une des statines les plus puissantes et l'ézétimibe (ATOZET® du laboratoire MSD Belgium) et l'approbation par l'INAMI d'un remboursement de cette spécialité dans des conditions mieux alignées avec les recommandations vont certainement changer la donne.

Cet article présente les principes actifs, les effets et les avantages (Tableau 2) qu'apportent pour notre pratique cette nouvelle combinaison.

Tableau 1. Les résultats de l'étude EUROASPIRE IV

MÉTHODES

- Conduite dans 78 centres de 24 pays européens sur 16.426 patients
- Analyse des données médicales et des facteurs de risque six mois après leur hospitalisation pour pontage coronaire, une intervention coronaire percutanée ou un syndrome coronaire aigu.

RÉSULTATS

- Les taux de prescription des médicaments hypolipémiants (statine) étaient élevés (86% sous statine), mais 60% des hommes ou 51% des femmes avaient un taux de LDL-cholestérol < 100 mg/dL, et seulement 22% et 17% respectivement atteignaient < 70 mg/dL.
- Les autres médicaments pour la prévention étaient aussi bien prescrits (94% sous anti-agrégant plaquettaire, 83% sous bêta-bloquant, 75% sous inhibiteur du système rénine-angiotensine) mais, là aussi les facteurs de risque restaient insuffisamment contrôlés : par exemple, seulement 58% avaient une pression artérielle inférieure à 140/90 mm Hg.

Tableau 2. Intérêt d'une combinaison fixe atorvastatine/ézétimibe (ATOZET®)

Large spectre d'action	Couvre largement les causes d'hypercholestérolémie (par hypersynthèse et/ou hyperabsorption)
Puissance	Combine une des statines les plus puissantes (atorvastatine) et un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe) qui amplifie la réduction du LDL-C (- 20 à 25% additionnel).
Efficacité sur les lipides	Permet l'obtention de la cible thérapeutique chez un plus grand nombre de patients qu'une statine prise isolément
Evidence based-medicine (efficacité clinique)	Bénéfices cliniques des deux principes actifs sur la récurrence des maladies cardiovasculaires démontrés dans plusieurs études.
Précision	L'ézétimibe réduit la variabilité de la réduction du cholestérol LDL permettant une meilleure prédiction de l'effet lipidique
Sécurité/tolérance	Même effet lipidique pour une dose moindre de statine; donc moins d'effets indésirables
Indications et conditions de remboursement	Ajustées sur les dernières recommandations européennes et belges. spécialement chez les patients à très haut risque cardiovasculaire.
Adhérence	La combinaison « deux en un » facilite l'adhérence thérapeutique.
Coût	Prix total = 113 (10/10) et 123 euros (les autres posologies) pour 90 tablettes (<1,2 euros par jour). Soit un prix qui n'est pas supérieur à la somme des prix de l'atorvastatine générique et de l'EZETROL®.

PRINCIPES ACTIFS DE L'ATOZET®

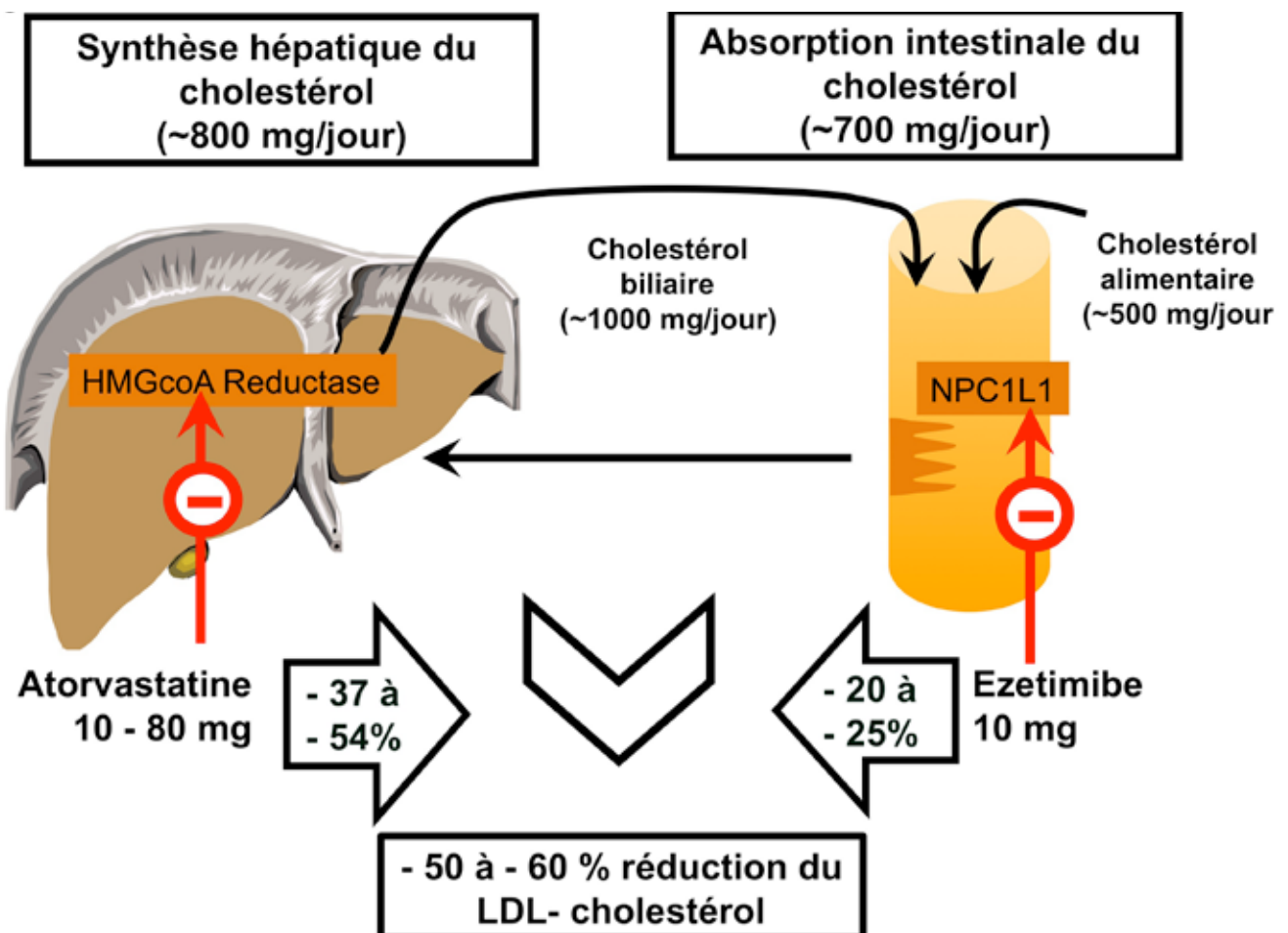
L'ATOZET® contient deux principes actifs dont les mécanismes sont complémentaires (Figure 1): l'atorvastatine, un inhibiteur de la synthèse hépatique du cholestérol et l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale de cholestérol. Ces deux mécanismes agissent donc de concert pour réduire de manière additionnelle et importante le taux de cholestérol LDL (LDL-C) et couvrir le spectre des causes d'hypercholestérolémie (hypersynthèse et hyperabsorption) (5). L'atorvastatine fait partie avec la rosuvastatine des statines les plus puissantes. L'ézétimibe, lorsqu'il est additionné à une statine, permet une réduction supplémentaire d'environ

20 à 25% du LDL-C. Ces combinaisons fixes sont donc très intéressantes. L'ATOZET® existe en quatre dosages (ézétimibe/atorvastatine) : 10/10 ; 10/20 ; 10/40 et 10/80.

QUELLE AMÉLIORATION DU PROFIL LIPIDIQUE ?

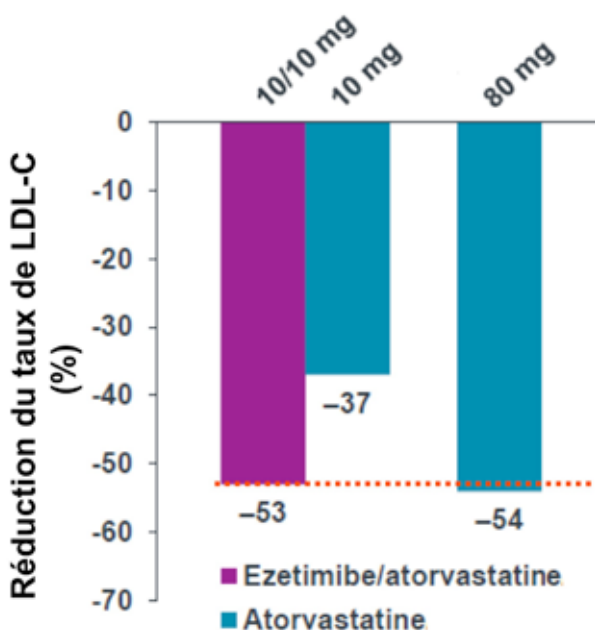
Les études ont montré qu'une telle combinaison résulte en réductions très impressionnantes des taux du cholestérol LDL (LDL-C) et du cholestérol total (Tableau 3), plus importante que la combinaison simvastatine et ézétimibe actuellement sur le marché (INEGY®). Une telle réduction s'associe à une amélioration des autres paramètres athérogènes : une réduction modérée des triglycérides, de l'apolipoprotéine B et du taux de cholestérol non-HDL ainsi qu'une légère élévation du cholestérol HDL.

Figure 1. Action additionnelle de l'atorvastatine et de l'ézétimibe pour réduire le cholestérol LDL. Pour rappel, les statines comme l'atorvastatine inhibent la production endogène de cholestérol dans le foie via la HMGCoA reductase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse du cholestérol tandis que l'ézétimibe réduit l'absorption de cholestérol au niveau de l'intestin en agissant sur la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) localisée principalement dans l'épithélium en brosse de l'intestin. Par auto-régulation, l'inhibition d'une de ces voies résulte en l'intensification partiellement compensatrice de l'autre : la statine augmente l'absorption de cholestérol et l'ézétimibe augmente sa synthèse. Ceci explique en partie la limitation d'effet sur le taux plasmatique de cholestérol de chaque principe séparé. Avec une combinaison atorvastatine/ézétimibe, les deux mécanismes sont inhibés de concert permettant une réduction plus importante du taux de cholestérol LDL.



Dans une première étude publiée en 2003 (6) portant sur 628 patients avec un taux de LDL-C entre 145 et 250 mg/dL (avec taux de triglycérides \leq 350 mg/dL), la coadministration d'ézétimibe 10 mg avec différentes doses d'atorvastatine (10, 20, 40, ou 80 mg/j) apportait une réduction additionnelle estimée en moyenne à 12% (en plus de 3% d'augmentation du HDL-C, de 8% de réduction des triglycérides et de 10% réduction de la hs-CRP) comparé aux doses similaires d'atorvastatine en monothérapie. Ensemble, l'ézétimibe plus atorvastatine résultait en une réduction du LDL-C de l'ordre de 50% à 60% en même temps qu'une réduction des triglycérides de 30% à 40% et une augmentation du HDL-C de 5% à 9%, selon la dose d'atorvastatine. Dans cette étude, la réduction du taux de LDL-C par la combinaison ézétimibe plus 10 mg atorvastatine (-53%) était similaire à celle observée avec l'atorvastatine seule à 80 mg (-54%) (Figure 2).

Figure 2. La réduction du taux de cholestérol LDL (LDL-C) obtenue avec la combinaison d'une petite dose d'atorvastatine (10 mg) avec l'ézétimibe 10 mg est similaire à celle obtenue avec une dose très élevée d'atorvastatine (80 mg) : -53% versus -54% (étude de Ballantyne *et al.* *Circulation* 2003;107(19): 2409–15)



Deux autres études (étude TEMPO et EZ-PATH) (7,8) ont comparé le gain de réduction du LDL-C chez des patients initialement traités par de l'atorvastatine (20 mg dans la première, 40 mg dans la seconde) selon qu'était doublée la dose d'atorvastatine ou qu'était ajouté l'ézétimibe (Tableau 3). Dans ces deux études, l'addition d'ézétimibe permettait une réduction supplémentaire du LDL-C de l'ordre de 30%, bien plus importante que la réduction supplémentaire produite par le doublement de la dose d'atorvastatine (11% dans les deux études). Dans l'étude

EZ-PATH, près de 75% des patients sous combinaison atteignaient un taux de LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dL comparé à seulement 32% chez ceux où avait été doublée la dose de statine. D'autres études, comme l'étude PACE (9) ont confirmé ces résultats.

Enfin, par rapport à un doublement de dose de statine ou la substitution par une autre statine, il faut souligner l'effet stabilisateur de l'ézétimibe sur la variabilité de la réduction du LDL-C, comme cela a été démontré dans une méta-analyse portant sur 24 études (10). Cette propriété permet donc une meilleure prédiction de l'effet lipidique et, donc en pratique, de mieux ajuster le traitement à la cible poursuivie.

RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

De nombreuses études (Tableau 4) ont montré le bénéfice de l'atorvastatine pour réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires : les études ASCOT (11), CARDS (12) et MIRACL (13) où le bénéfice cardiovasculaire de l'atorvastatine (10 ou 80 mg) a été comparée au placebo et les études PROVE-IT (14) et TNT (15) où le bénéfice cardiovasculaire de l'atorvastatine à haute dose (80 mg) a été comparée à des régimes moins intensifs de traitement (pravastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg).

Le bénéfice additionnel d'une combinaison avec l'ézétimibe sur celui démontré par l'atorvastatine seule n'a pas été démontré par une étude clinique. Cependant, il est parfaitement légitime d'extrapoler les résultats de l'étude IMPROVE-IT où le bénéfice additionnel de l'ézétimibe a été étudié en combinaison avec une autre statine (Figure 3) : la simvastatine 40 mg (80 mg chez certains) (16,17,18). Dans cette étude portant sur 18144 patients (64 ans d'âge moyen, 24% de femmes, 27% diabétiques, 21% antécédents d'infarctus), l'ajout d'ézétimibe 10 mg à une thérapie par simvastatine dans le décours d'un syndrome coronaire aigu avait permis une réduction supplémentaire de 15 mg/dl : 69,5 mg/dl dans le bras simvastatine seule versus 53,7 mg/dl dans le bras ézétimibe/simvastatine. Cette abaissement supplémentaire du LDL-C était accompagnée d'une réduction significative de 34,7% à 32,7% des événements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, réhospitalisation pour angor instable, AVC ou revascularisation coronarienne au-delà des 30 jours après recrutement), soit une réduction relative de risque de 6,4% ($p = 0,016$; $NNT = 50$).

Parmi les réductions de risque relatif les plus significatives, celle des infarctus du myocarde (mortels et non mortels) et des AVC qui étaient réduits respectivement de 13% (-27% pour les infarctus non mortels) et de 14% (-21% pour les AVC ischémiques).

Ce bénéfice se situe exactement dans le même rapport de proportionnalité que ce qu'avaient démontré jusqu'à présent les études avec les statines en monothérapie (19,20) (Figure 3). Outre le fait qu'elle démontre que l'ézétimibe est efficace et sûr à long terme, cette étude amorçait l'idée qu'un bénéfice se gagne encore sous des

Tableau 3. Réduction du cholestérol LDL (LDL-C) avec l'ATOZET® dans plusieurs études, comparé avec la monothérapie avec l'atorvastatine.

	Conditions de base	Taux de base de LDL-C (mg/dL)	Bras de traitement (ATO: atorvastatine) (EZE : ezetimibe)	Réduction du taux de LDL-C (% dans chaque bras)
Ballantyne 2003	Pas de traitement	145 - 250	ATO 10, 20, 40, 80 Idem + Eze 10	- 37 à 54% - 53 à 61%
Etude TEMPO	ATO 10 mg	120	ATO 20 ATO 20 + EZE 10	- 11% - 31%
Etude EZ-PATH	ATO 20 mg	90	ATO 40 ATO 40 + EZE 10	- 11% - 27%

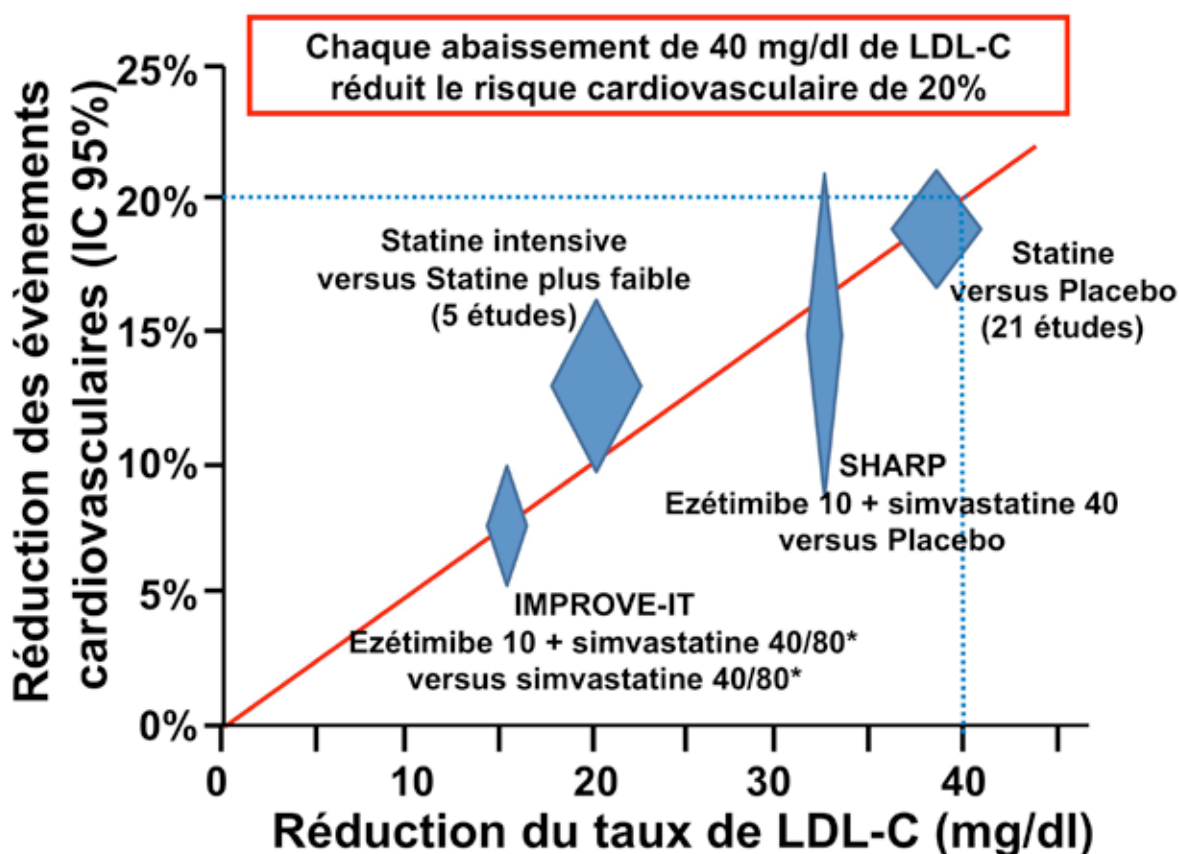
Pour les références, voir le texte.

Tableau 4. Études intéressantes d'intervention dans le contexte de la combinaison ATOZET® (Atorvastatine/ézétimibe)

	Type de patients	Taux de LDL-C de base (mg/dL)	N (durée)	Bras de traitement	Différence de LDL-C entre les deux bras (mg/dL)	Critère d'évaluation des évènements	Réduction en évènements
ASCOT	Hypertension + > 2 RF	133	10305 (3,3 ans)	ATO 10 mg versus placebo	-42	IM non fatal ou maladie coronarienne fatale	36%
CARDS	Diabète II + 1 FR	118	2838 (3,9 ans)	ATO 10 mg versus placebo	-44	Idem + AVC + revasc + RAC + angor instable	37%
MIRACL	Syndrome coronaire aigu	124	3086 (4 mois)	ATO 80 mg versus placebo	-54	Idem + Angor + RAC	16%
TNT	Maladie coronaire stable	98	10001 (4,9 ans)	ATO 10 mg versus Ator 80	-24	Idem + AVC + revasc + RAC	22%
PROVE-IT	Syndrome coronaire aigu	102	4162 (2,1 ans)	ATO 80 versus Prava 40	-25	Idem + AVC+ Revasc + Angor Instable	16%
IMPROVE IT	Syndrome coronaire aigu	LDL-C = 95 mg/dl	18144 (6 ans)	Simva 40 + EZE 10 versus Simva 40/80	-16	Idem + AVC+ Revasc	6,4%

Simva : simvastatine; Prava : pravastatine; AVC : accident vasculaire cérébral; RAC : Reanimation après arrêt cardiaque; Revasc : revascularisation par dilatation, stent ou chirurgie.

Figure 3. La réduction des événements cardiovasculaires de l'étude IMPROVE-IT (addition d'ézétimibe à une statine) s'ajuste précisément sur la droite de régression déduite de la méta-analyse des études d'intervention avec les statines. La méta-analyse « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) (170.000 participants de 26 études d'intervention avec les statines) démontre que *chaque abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans* (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC). L'addition d'ézétimibe chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà considérablement abaissé (70 mg/dL) par la statine a permis une baisse supplémentaire de 16 mg (soit les 20% d'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe). Selon la courbe CTT, cette baisse de 16 mg/dl devrait s'accompagner théoriquement d'une baisse de 8%. L'étude IMPROVE-IT démontra la cohérence avec cette prédiction puisque la réduction observée des événements était de 6,4% en analyse « intention-to-treat » (on considère tous les patients même s'ils ont abandonné le traitement) et de 7,8% en analyse « On-treatment » (on considère seulement ceux qui ont suivi le traitement jusqu'au bout). Le point de l'étude SHARP chez l'insuffisant rénal est également repris (ici simvastatine 20 + ézétimibe 10 versus placebo).



valeurs de LDL-C largement en dessous de 70 mg/dl. Enfin, elle réaffirmait « l'hypothèse du LDL-C », selon laquelle réduire le LDL-C est efficace pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires, quel que soit le moyen (statine ou non statine, à condition d'être sûr quant à la sécurité et la tolérance).

EXEMPLE PRATIQUE

Pour apporter un éclairage pratique aux possibilités qu'offrent les combinaisons fixes ATOZET®, la figure 4 analyse le cas clinique d'un patient de 59 ans ayant souffert d'un infarctus du myocarde, voici trois ans. Le risque de mortalité cardiovasculaire est estimé à 15% et le risque de morbi/mortalité cardiovasculaire à 45%

(= 3 x le risque de mortalité). Les taux de cholestérol LDL (LDL-C) ainsi que le bénéfice apporté par différentes interventions (traitement classique par simvastatine 40 mg versus ATOZET® 10/40 contenant 10 mg d'ézétimibe et 40 mg d'atorvastatine) sont montrés dans le tableau de la figure 4.

Le bénéfice cardiovasculaire que l'on peut espérer d'un traitement hypolipémiant dépend essentiellement de l'amplitude de réduction du taux de LDL-C (elle-même dépendante du taux initial et de la puissance à réduire le LDL-C) mais aussi du risque cardiovasculaire initial (Risque Absolu ; RA) du patient (4). En pratique, on peut retenir que chaque diminution de 40 mg/dl du LDL-C par une statine est associée à une diminution relative du risque d'à peu près 20% (Réduction du Risque Relatif ; RRR) des événements coronariens, vasculaires cérébraux, et mortels

Figure 4. Cas pratique

Plus le risque cardiovasculaire (CV) d'un patient est élevé, plus il y a intérêt à réduire intensément le LDL-C. Pour notre patient, on peut calculer les effets cliniques d'un traitement classique (par exemple simvastatine 20 mg qui réduit le LDL-C de 35%) ou d'un traitement plus intensif (par exemple atorvastatine 40/ézétimibe 10 qui le réduit de 60%)

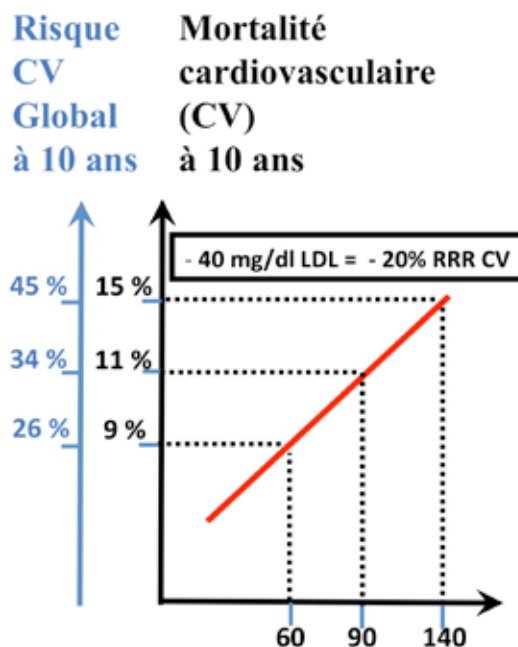
1. Une réduction du LDL-C de 139 à 92 mg/dL (-35% réduction), soit une réduction de 47 mg/dL
 - réduit les événements CV de manière relative de 24% [RRR calculé par une simple règle de trois à partir de la relation du CTT -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C],
 - réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 15% à 11% [= 15% x (1 - RRR)],
 - réduit le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 45% à 34% [ce risque est calculé en multipliant le risque de mortalité SCORE par 3 pour un homme (4 pour une femme)]

À partir de ces chiffres on peut estimer le « NNT » (Number Need to Treat) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel.

2. Une réduction plus importante du LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dL, par exemple jusque 56 mg/dL (-60% réduction), soit une réduction de 83 mg/dL,
 - réduit de manière relative les événements CV de 42%,
 - réduit le risque absolu (RA) de mortalité CV de 15 à 9%,
 - réduit le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 45 à 26%.

Le NNT est ici de 5 patients. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dl (mais rester à 92 mg/dL de LDL-C) chez une centaine de patients aurait pour conséquence la survenue d'événements CV (mortalité cardiaque, infarctus, accident vasculaire cérébral, ...) chez 8 (34 - 26) patients dont 2 (11 - 9) en décéderont.

	Départ	R/ -35% LDL-C	R/ -60% LDL-C
Cholestérol total	219	171	133
Cholestérol HDL	39	41	42
Triglycérides	203	189	177
Cholestérol LDL	139	92	56
Réduction LDL (mg/dL)		47	83
RRR CV associée		-24%	-42%
RA mortalité CV en 10 ans	15%	11%	9%
RA CV global sur 10 ans	45%	34%	26%
NNT		9	5



RRR = réduction du risque relatif

RA = risque absolu

CV = cardiovasculaire

NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un événement

cardiaques (Figure 3) (21). Cette relation est constante quels que soient l'âge, le sexe et les autres facteurs de risque, quel que soit le taux de base de LDL-C et quelle que soit l'histoire cardiovasculaire (prévention primaire, prévention secondaire en post-aigu ou en chronique). Elle peut être utilisée pour estimer comment le risque absolu se réduit sous l'effet du traitement : cette réduction sera d'autant plus grande que le risque absolu initial (RA) et la réduction du risque relatif (RRR) associée à la réduction du taux de LDL sont grands. **Ainsi, donc plus le risque CV de départ est élevé, plus il y a intérêt à ce que la réduction du LDL-C soit importante.**

En comparant dans notre cas les deux régimes thérapeutiques, (traitement classique *versus* traitement intensif par l'ATOZET® 10/40), **il apparaît clairement qu'intensifier le traitement permettra de gagner des vies et de leur faire gagner en qualité de vie** (Figure 4).

Les implications cliniques vont bien au-delà de ce cas particulier et peuvent s'extrapoler à tous les cas dont le risque est très élevé (Tableau 5) même en prévention primaire (22). Parmi ceux-ci, soulignons les patients diabétiques, particulièrement s'il y a déjà eu des complications cardiovasculaires ou s'il y a d'autres facteurs de risque (ou d'autres complications du diabète tels que la micro-albuminurie). Ces patients sont extrêmement vulnérables et méritent une vigilance accrue, tant leur risque est très élevé. L'exemple de la manière dont on peut estimer le risque cardiovasculaire d'une patiente diabétique est illustré dans la Figure 5. Cette patiente présente le même risque cardiovasculaire et le même taux de LDL-C, si bien que l'on peut appliquer exactement le même raisonnement que le cas de la figure 4 pour estimer le bénéfice d'un traitement tel qu'ATOZET®.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ALIGNÉES SUR LES GUIDELINES

D'un point de vue pratique, il faut aussi se réjouir que les conditions de remboursement de l'INAMI pour ce produit (Tableau 6) sont parfaitement alignées avec les dernières recommandations européennes et belges (2, 3).

Jusqu'à présent, l'autorisation d'un remboursement pour une statine ou pour l'ézétimibe (EZETROL®) s'arrêtait à des taux bien trop élevés par rapport aux cibles recommandées par les guidelines européens. Par exemple, la prescription d'EZETROL® n'était pas remboursée si le taux de LDL-C était inférieur à 115 mg/dl en prévention primaire et inférieur à 100 mg/dL quand le risque est très élevé (maladie cardiovasculaire avérée ou diabète) alors que les recommandations conseillaient un taux inférieur à 100 mg/dL et à 70 mg/dL respectivement dans ces situations.

Pour l'ATOZET®, les valeurs seuils au-dessus desquelles un remboursement est possible sont bien ajustées aux nouvelles recommandations, permettant ainsi d'intensifier le traitement pour atteindre les cibles prescrites (Tableau 6). Ainsi, on peut maintenant prescrire ce traitement plus intensif chez les patients à très haut risque dont le taux de LDL-C reste au-dessus de 70 mg/dL. Ces patients incluent ceux qui sont en prévention secondaire, qui ont un diabète ou une insuffisance rénale, une hypercholestérolémie familiale, et ceux qui en prévention primaire ont un risque de mortalité « très élevé » (défini par un SCORE ≥ 10%) (Tableau 6). Chez les autres patients en prévention primaire, dont le risque de mortalité est dit « élevé » (défini par un SCORE entre 5 et 10%), le traitement intensif peut être maintenant remboursé si le taux de LDL-C reste au-dessus de 100 mg/dL (Tableau 6).

Tableau 5. Quelques situations où le risque cardiovasculaire est très élevé, par ordre de priorité.

SITUATIONS	REMARQUES ET CONDITIONS SPÉCIFIQUES
Patients diabétiques en prévention secondaire	Ces patients diabétiques avec une histoire cardiovasculaire* ont un risque cardiovasculaire extrêmement élevé (>50% à 10 ans)
Prévention secondaire chez les patients non diabétiques	Histoire personnelle cardiovasculaire*
Patients diabétiques de type II en prévention primaire	Si âge > 40 ans avec - Au moins un autre facteur de risque (tabagisme, HTA, sexe masculin, antécédent familial, HDL-C bas ...) - Ou présence d'une micro-albuminurie
Prévention primaire chez patients non diabétiques	Si âge > 58 ans (homme), > 68 ans (femme) avec : - Au moins deux facteurs de risque (tabagisme, hypercholestérolémie, HTA, antécédent familial, HDL-C bas). Ici il faut vérifier que le risque cardiovasculaire SCORE est supérieur ou égal à 10% !
Patients avec une hypercholestérolémie familiale (FH)	Spécialement si le traitement débute tard dans la vie et si l'HF est associée à d'autres facteurs de risque.

Histoire personnelle cardiovasculaire = histoire d'infarctus du myocarde, de syndrome coronaire aigu, de revascularisation (chirurgicale ou dilatation percutanée, coronarienne ou non), d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'artérite périphérique ou maladie artérielle (non symptomatique) documentée par des explorations invasives ou non (coronarographie, scintigraphie, échocardiographie de stress, présence de plaque(s) sténosante(s) à l'échographie)*

Figure 5. Exemple de l'estimation du risque chez une patiente diabétique (type II) de 55 ans avec quelques autres facteurs de risque. Même si le diabète conditionne d'emblée un « risque très élevé », il peut être intéressant, en pratique, de mieux préciser la valeur de ce risque. Cela peut se faire en utilisant l'outil SCORE avec les paramètres sexe, âge, tabagisme, cholestérol (mg/dL), tension artérielle systolique (mm Hg) et en multipliant ce risque de mortalité CV à 10 ans par 5 chez les femmes diabétiques et par 3 chez les hommes diabétiques. Ici les coefficients multiplicateurs sont indiqués uniquement pour la femme. Se reporter à une publication précédente pour ceux de l'homme (Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4). Cette patiente présente le même risque cardiovasculaire et le même taux de LDL-C, si bien que l'on peut appliquer exactement le même raisonnement que le cas de la figure 4 pour estimer le bénéfice d'un traitement tel qu'ATOZET®.

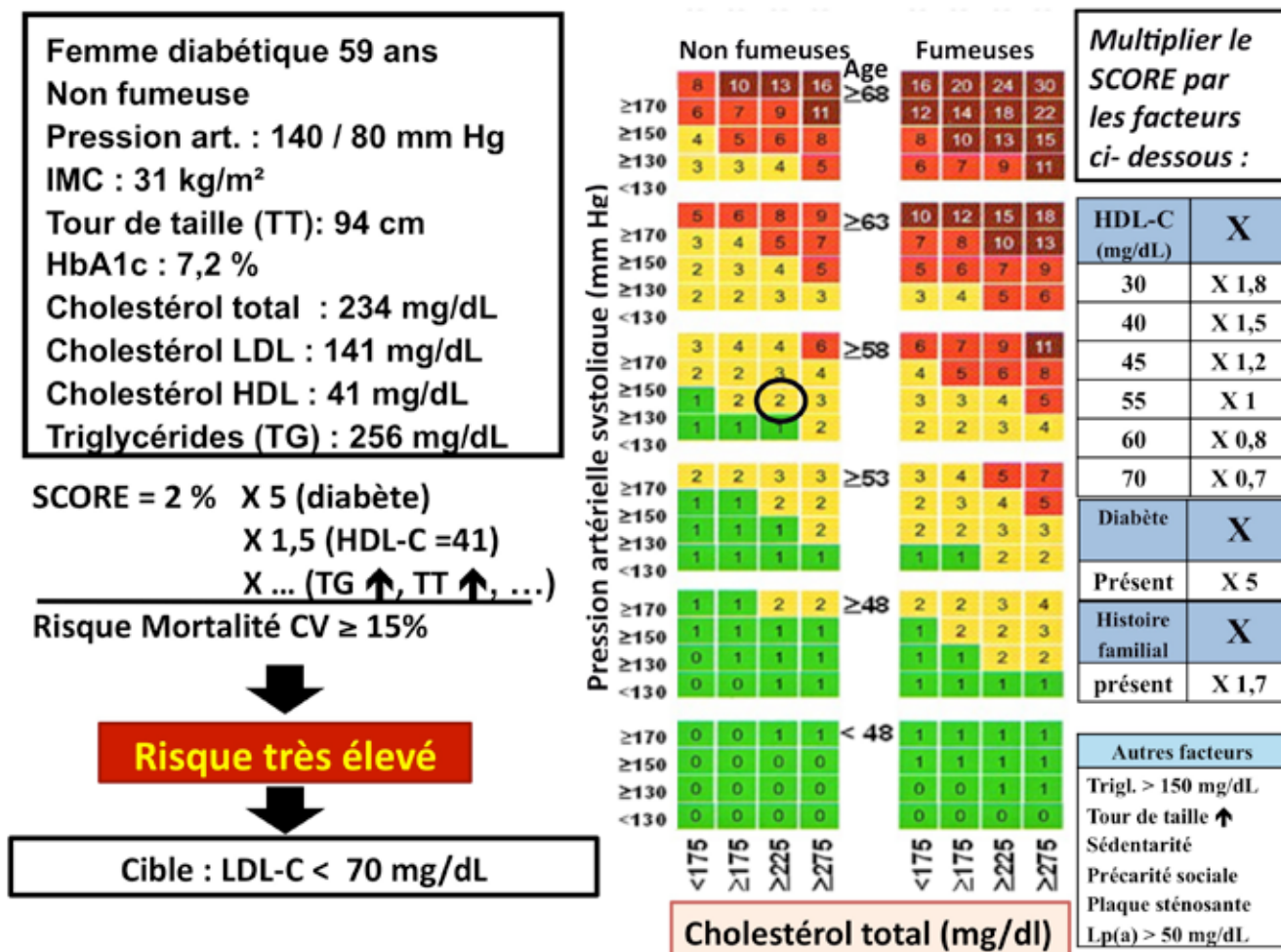


Tableau 6. Conditions de remboursement de l'ATOZET® (à partir de Janvier 2016)

REMBOURSEMENT EN CATÉGORIE B (EN GÉNÉRAL)

- Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée) SI
 - Le taux de LDL-C reste
 - > 100 mg/dL chez un patient qui a
 - un SCORE* entre 5% & 10% (prévention primaire).
 - > 70 mg/dL chez un patient qui a
 - une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire
 - Ou un diabète
 - Ou une insuffisance rénale modérée **
 - OU un SCORE* ≥10% en prévention primaire
- Après bi-thérapie avec une combinaison fixe (INEGY®) ou une association statine/ ézetimibe l'EZETROL® pour laquelle a déjà été obtenu une autorisation de remboursement

REMBOURSEMENT EN CATÉGORIE A (HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE)

- Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée) SI le taux de LDL-C reste > 70 mg/dL

* Le SCORE pris en compte est celui des recommandations 2011 ESC/EAS guidelines

** L'insuffisance rénale modérée est définie par une filtration glomérulaire (FGR ou MDRD) entre 30 et 60 ml/min/1,73m²

Les conditions de remboursement de ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu. Ce qui devrait améliorer l'adhérence pour le traitement.

QUELQUES PRÉCAUTIONS HABITUELLES

Comme tout autre traitement contenant une statine, les précautions d'usage sont de surveiller les enzymes hépatiques avant le début du traitement et au cours du traitement (1 X par an). Si une augmentation des valeurs des enzymes hépatiques persiste pendant une période prolongée à un niveau 3 fois supérieur aux valeurs normales, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement est recommandé. Les douleurs, sensibilités, crampes et faiblesses musculaires restent un sujet de grande polémique en ce moment bien que très probablement surévaluées, de même que l'effet des statines sur la tolérance glucidique.

Il faut rester vigilant à propos des interactions médicamenteuses tels qu'avec la ciclosporine, les inhibiteurs des protéases du VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, darunavir ou fosamprenavir) et antiviraux de l'hépatite C et B (télaprévir, bocéprévir). Prudence aussi avec les médicaments contenant de la colchicine; certains antimycotiques (itraconazolen, kétoconazole ou voriconazole), certains fibrates (surtout le gemfibrozil - non commercialisé en Belgique); et certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine, rifampicine ou acide fusidique). Des interactions ont aussi été signalées avec le diltiazem, la digoxine ou l'amlodipine. Rappelons aussi que le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants qui modifient le métabolisme de l'atorvastatine mais seulement à plus d'un litre par jour. Un verre de 250 ml par jour n'occasionnera aucun problème.

CONCLUSIONS

Les combinaisons fixes ATOZET® offrent de nombreux avantages (Tableau 2) pour notre pratique en prévention cardiovasculaire, par leur efficacité pour réduire le taux de LDL-C, par les bénéfices prouvés de ses deux principes actifs sur la morbi/mortalité cardiovasculaire, par la facilité de prise qui garantira une meilleure adhérence et par les conditions de remboursement en ligne avec les recommandations en prévention cardiovasculaire.

En pratique, elles seront surtout indiquées pour les patients à risque très élevé dont le taux de cholestérol LDL reste insuffisamment contrôlé par un traitement bien conduit avec une statine en monothérapie: les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, les patients diabétiques et aussi les patients en prévention primaire lorsque le SCORE est supérieur à 10%.

L'ATOZET® sera également bien indiqué chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale (23) pour qui il est souvent difficile d'obtenir un taux de cholestérol LDL en dessous de la cible.

Chez certains patients qui tolèrent moins bien les statines, la prescription de l'ATOZET® 10/10 permettra d'obtenir la même réduction du cholestérol LDL qu'avec une dose élevée de statine (atorvastatine 80, simvastatine 80 mg, rosuvastatine 40 mg) tout en garantissant une meilleure tolérance.

RÉFÉRENCES

- 1 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, *et al*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. 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. pii: 2047487315569401.
- 2 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al*. : ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- 3 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012; 131(4): 157-165.
- 4 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4):1 66-176.
- 5 Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, Missault L. Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis* 2011; 217(2):308-21.

RÉFÉRENCES

- Ballantyne CM, Hourli 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(19): 2409-15.
- Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, *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(11): 1489-94.
- Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, *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(11): 1495-501.
- Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, *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(12): 1885-95.
- Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, *et al.* Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2015 Jun; 240(2):482-9.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.*; ASCOT investigators. 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(9364):1149-58.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al.*; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685-96.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, *et al.*; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *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(15): 1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, *et al.*; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-97.
- Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, Rietzschel ER, Van Gaal L, Langlois M; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133(10): 692-701.
- Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire *Journal de Cardiologie* 2015 ; 27(1):15-19.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C *et al.* Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366, 1267-1278.
- Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105, 69-76.
- Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132(7): 1-4.
- Descamps OS. Hypercholestérolémie Familiale. *Journal de Cardiologie* 2015 ; 27 (3) :145-150.

AFFILIATIONS

Centres Hospitaliers Jolimont, Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont ;
Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
olivierdescamps@hotmail.com

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine Saint-Paul
olivierdescamps@hotmail.com