

# Traitement du risque cardiovasculaire global par la combinaison fixe d'ASCOT : atorvastatine, perindopril et amlodipine

Olivier S. Descamps

Treatment of global cardiovascular risk with fixed-dose ASCOT combination: atorvastatin, perindopril, and amlodipine

A fixed combination product, composed of atorvastatin, perindopril and amlodipine, such as that used in the ASCOT study, has just been marketed by the Servier company under the trade name LIPERTANCE®. This provides us the opportunity to recall the usefulness of this double approach targeting both high blood pressure and high cholesterol levels in cardiovascular prevention. The ASCOT study has definitely proven the remarkable cardiovascular benefit of this combination in primary prevention for hypertensive patients with moderately-high cholesterol levels.

## KEY WORDS

cardiovascular disease, cardiovascular prevention, hypercholesterolemia, high blood pressure, LDL cholesterol, atherosclerosis

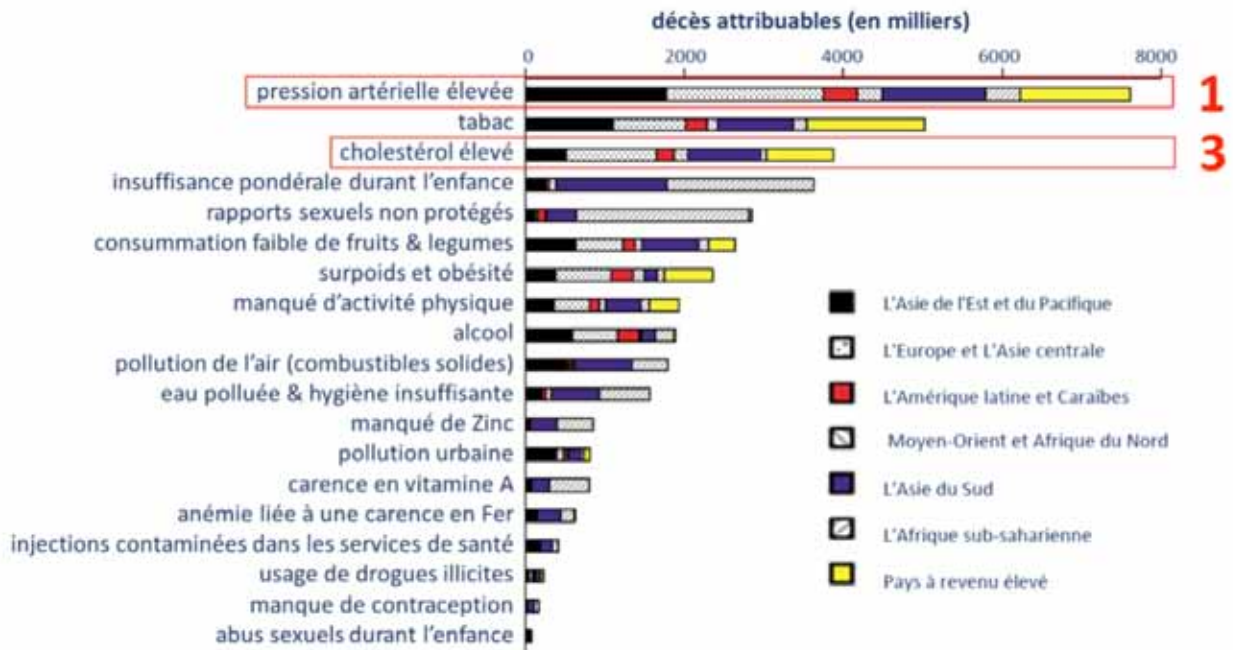
Une combinaison fixe, composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine, comme celle utilisée dans l'étude ASCOT vient d'être commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE®. C'est l'occasion de rappeler l'intérêt d'une telle double approche ciblant à la fois l'hypertension et l'hypercholestérolémie en prévention cardiovasculaire. Ainsi l'étude ASCOT a prouvé le bénéfice remarquable cardiovasculaire d'une telle combinaison en prévention primaire chez des patients hypertendus présentant un taux de cholestérol modérément élevé.

## INTRODUCTION

Malgré les thérapeutiques modernes, l'hypertension artérielle reste encore la championne du monde des facteurs de risque pour la mortalité. Fumer se place en deuxième position sur le podium, et la dyslipidémie se trouve en troisième place (1) (Figure 1). 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 (2). Ces facteurs de risque se retrouvent souvent associés chez un même individu : un patient hypertendu sur deux présente aussi une hypercholestérolémie (3). Le risque cardiovasculaire chez ces patients est alors 4 fois plus élevé que le risque d'un patient normotendu avec un taux de cholestérol normal (4). On estime à 2 millions le nombre de belges souffrant d'hypertension et à 1,5 millions le nombre de belges recevant une statine et il n'est pas impossible que ces chiffres augmentent encore dans les années à venir.

De multiples raisons expliquent le manque de contrôle de ces facteurs de risques importants. Entre autres, le manque d'observance thérapeutique (la capacité du patient à prendre correctement le traitement prescrit) et d'adhésion (la motivation du patient et sa coopération active à suivre un traitement (5) et l'inertie thérapeutique du soignant. Il est connu que l'observance d'un patient pour son traitement tend à se réduire avec le nombre de prises de médicaments par jour (6). Chez des patients souffrant de maladie coronarienne chronique, la non observance de médicaments cardio-protecteurs ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme conversion de l'angiotensine ou statines) est associée à une augmentation relative de 10 % à 40 % du risque d'hospitalisations cardiovasculaires et une augmentation relative de 50 % à 80 % du risque de mortalité (7). Il est aussi une habitude du praticien de séquencer la prise en charge de son patient

Figure 1



en prenant en charge un problème à la fois. Toutefois, chez un patient à risque cardiovasculaire élevé et présentant de multiples facteurs de risque, il faut se poser la question : **ne devrait-on pas traiter le risque cardiovasculaire d'emblée plus globalement plutôt qu'un facteur de risque l'un après l'autre ?**. Ainsi, des études tendent à démontrer que même une baisse relativement limitée du nombre de facteurs de risque peut entraîner une réduction plus importante du risque cardiovasculaire par rapport à une baisse très importante d'un seul facteur de risque (8). Cette approche d'un traitement global pourrait encore être renforcée à l'heure où les recommandations préconisent d'intensifier les traitements de chaque facteur de risque

## RENFORCER LE TRAITEMENT DE CHAQUE FACTEUR DE RISQUE

Il ressort des méta-analyses sur les nombreuses études d'intervention avec une statine que toute réduction de 40 mg/dL de cholestérol LDL conduit à une réduction de 20% du risque cardiovasculaire mortel et non mortel et cela quel que soit le taux de cholestérol LDL au départ (9). Les récentes recommandations prônent l'intensification des traitements hypocholestérolémiantes afin d'atteindre une réduction d'au moins 50% du cholestérol LDL chez les patients à risque élevé et à très haut risque.

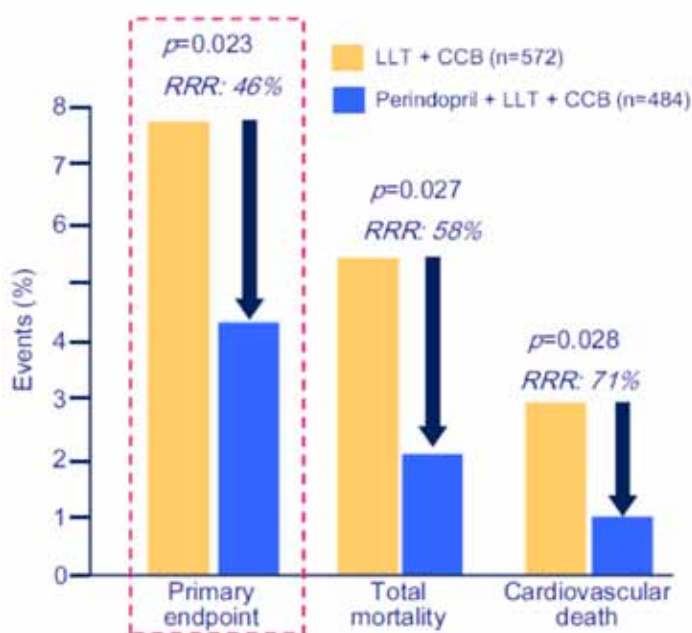
En ce qui concerne l'hypertension, les directives européennes recommandent actuellement l'utilisation d'associations d'antihypertenseurs pour corriger l'hypertension en mettant notamment en avant l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste

calcique en raison de la supériorité pronostique par rapport à d'autres combinaisons (10). Cette combinaison apparaît également favorable pour les patients coronariens stables où l'IEC améliore le pronostic du patient tandis que l'anticalcique permet de diminuer les symptômes du patient (11)

## COMBINER LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE

Les directives européennes pour le traitement de l'hypertension recommandent l'utilisation des statines chez les patients dyslipidémiques, ainsi que chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire. Des preuves solides démontrent l'efficacité et le profil d'innocuité favorable de la combinaison d'une thérapie hypolipémiante, d'un inhibiteur de l'ECA 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 du patient traité avec un traitement hypolipémiant (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 hypolipémiant entraînait une baisse significative ( $p = 0,02$ ) de 46 % du critère combiné de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque (12) (Figure 2). Ces résultats ont également été observés chez les patients hypertendus dans le bras « hypolipémiant » de l'étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*).

Figure 2



L'étude ASCOT évaluait chez 19.257 patients hypertendus sans antécédents cardiaques confirmés mais avec au moins 3 facteurs de risque additionnels (par exemple : plus de 55 ans, de sexe masculin et fumeur) et donc considérés comme à risque modéré, les effets sur la protection cardiovasculaire d'une nouvelle *versus* une ancienne stratégie de traitement de l'hypertension : l'ancienne stratégie étant celle utilisée et recommandée dans le traitement de première ligne de l'hypertension en Belgique à l'époque (début 2000), soit un traitement combinant un bêta-bloquant, l'atenolol, à un diurétique tandis que la nouvelle stratégie consistait en une association d'un

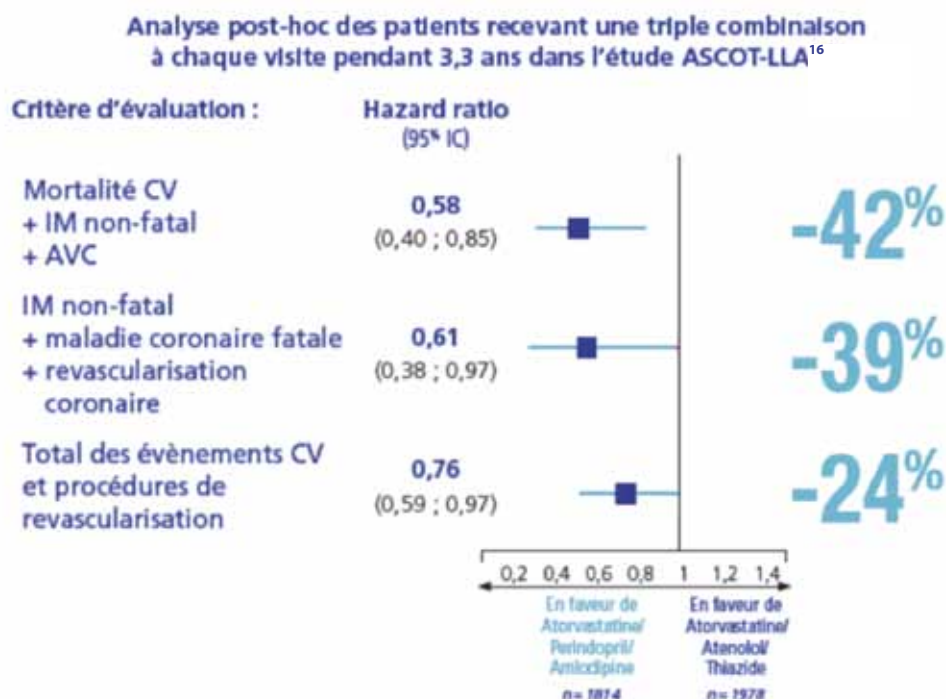
antagoniste calcique, l'amlodipine, et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le perindopril. Dans cette étude, 10.305 patients avec un taux de cholestérol modérément élevé  $\leq 250$  mg/dL recevaient en plus un hypolipémiant composé d'atorvastatine ou un placebo. ASCOT était ainsi la première étude européenne de grande envergure à combiner ces deux stratégies de traitement. La nouvelle stratégie de traitement de l'hypertension par combinaison amlodipine-perindopril a permis de réduire le risque du critère d'évaluation primaire (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronaire fatale) de 10% et des critères d'évaluation secondaire tels que AVC (-13%), incidents coronariens (-13%), mortalité cardiovasculaire (-14%) mais aussi de développer un diabète (-30%) par rapport au traitement traditionnel (13). L'analyse de ces 10.305 patients randomisés dans un groupe placebo et un groupe traité avec l'atorvastatine démontrait que la statine contribuait à réduire le risque d'infarctus myocardial non-fatal et de la maladie coronaire fatale de 36% ( $p < 0,001$ ) (14), du risque cardiovasculaire total de 21% ( $p < 0,0005$ ) et d'AVC de 27% ( $p = 0,024$ ), indépendamment du taux de cholestérol initial du patient. Tous ces chiffres traduisaient l'analyse séparée des effets des 2 régimes anti-hypertenseurs et de la statine (*versus* placebo) indépendamment l'un de l'autre. Mais il est encore plus intéressant d'examiner comment ces deux lignes de traitement (HTA et Lipides) interagissent sur le bénéfice cardio-vasculaire.

Ainsi, l'atorvastatine réduisait le risque relatif du critère d'évaluation primaire (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronaire fatale) de 53 % ( $P < 0,0001$ ) parmi les patients celles allouées au traitement à base d'amlodipine  $\pm$  perindopril contre 16 % ( $p$  : NS) chez ceux alloués au traitement à base d'atenolol et bendroflumethiazide (15) (Tableau 1). Pour cette comparaison entre la combinaison libre de Lipertance® [atorvastatine + perindopril & amlodipine] et la combinaison [atorvastatine + atenolol & bendroflumethiazide], une sous-analyse de l'étude ASCOT-LLA, chez les patients sous ces traitements pendant le durée complète de l'étude, a démontré que la

Tableau 1 : Comparaison des bénéfices en terme de réduction des critères d'évaluation primaire dans les deux études (HOPE-3 et ASCOT) selon les bras de traitements tensionnels et lipidiques

ASCOT		HOPE-3	
Critère d'évaluation primaire : infarctus myocarde non-fatal + maladie coronarien fatal		Critère d'évaluation primaire : mortalité cardiovasculaire + infarctus myocarde non-fatal + accident vasculaire cérébrale non-fatal + arrêt cardiaque réanimé + insuffisance cardiaque + revascularisation	
Statine testée: atorvastatine (Stat) <i>versus</i> placebo (Plac)		Statine testée: rosuvastatine (Stat) <i>versus</i> placebo (Plac)	
Antihypertenseurs testés : amlodipine + perindopril (AmPe) <i>versus</i> atenolol + bendroflumethiazide (AtBe)		Antihypertenseurs testés : candesartan + hydrochlorothiazide (CaHc) <i>versus</i> placebo (Plac)	
Groupes	Réduction du critère d'évaluation primaire	Groupes	Réduction du critère d'évaluation primaire
AtBe + Plac	Comparateur	Pla + Plac	Comparateur
AmPe + Plac	-10% (NS)*	CaHc + Plac	-5% (NS)
AtBe + Statine	-16% (NS)	Plac + Statine	-25%
AmPe + Statine	-53%	CaHc + Statine	-28%

Figure 3



combinaison libre composant le Lipertance® apportait une réduction de 42% (HR 0,58 IC:0,40 - 0,85) du risque relatif de la mortalité cardiovasculaire, IM non-fatal, ou AVC. Des effets similaires sont observés pour les autres objectifs de cette sous-analyse (16) (Figure 3).

### EXPLICATION DE LA SYNERGIE ATORVASTATINE + PERINDOPRIL + AMLODIPINE

Les résultats positifs de la combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril démontré dans l'études ASCOT soulèvent la question du mécanisme d'une telle synergie pour lutter contre l'athérosclérose. 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 (16). 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 cardiovasculaires (Figure 4).

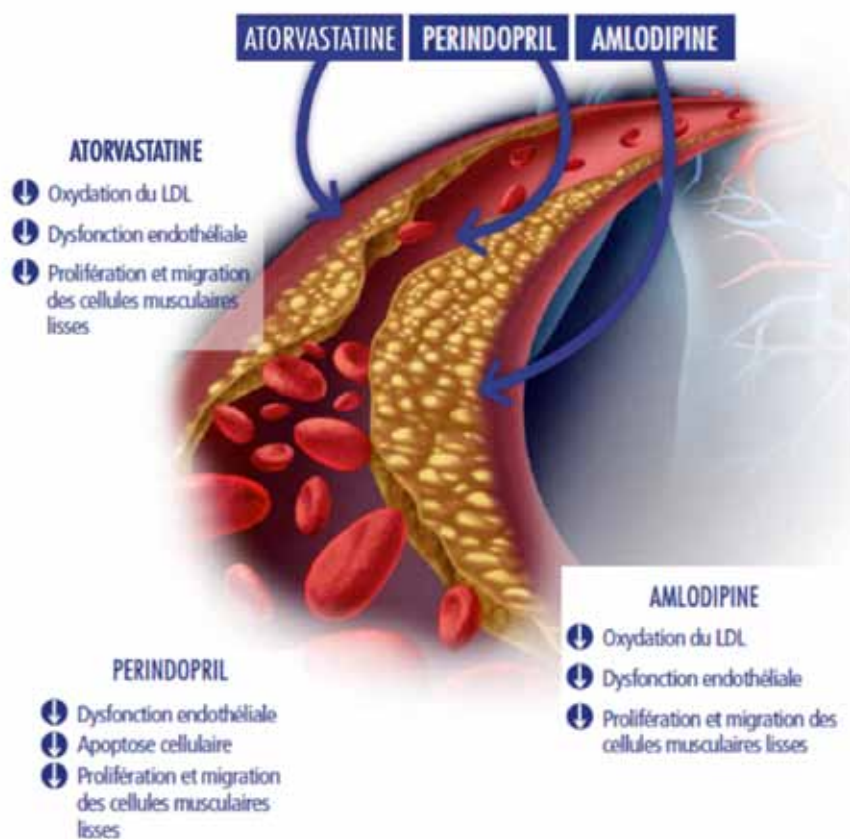
### LIPERTANCE® : UNE COMBINAISON FIXE ATORVASTATINE + PERINDOPRIL + AMLODIPINE

Une association fixe, composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine, comme celle utilisée dans l'étude ASCOT, a été commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE®. Ce médicament est disponible en 3 dosages et remboursé en chapitre 1 catégorie B. 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, soit Lipertance® 20/5/5, Lipertance® 20/10/5 et Lipertance® 40/10/10.

Lipertance® est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle 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 molécules utilisées dans cette association fixe sont des molécules reconnues dans la pratique clinique pour leur efficacité et la protection cardiovasculaire confirmées dans plusieurs grandes études cliniques. Rappelons brièvement

Figure 4



quelques propriétés pharmacologiques principales de ces composants déjà bien connus grâce à un résumé complet des caractéristiques du produit (RCP) téléchargeable sur le site de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) ([www.fagg-afmps.be/fr/](http://www.fagg-afmps.be/fr/)).

**L'atorvastatine** 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. L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, par conséquent, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL. L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. 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. 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 (17,18).

**Le perindopril** est un IEC à longue durée d'action très bien étudié dans l'hypertension artérielle (19). 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 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 la dysfonction 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 %.

**L'amlodipine** est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines qui 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'effet de l'amlodipine est non seulement antihypertenseur, mais aussi anti-angoreux. 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 : l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable. Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique 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 myocardique 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 est compatible avec une administration en une prise unique journalière.

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.

## UN INTÉRÊT AUSSI DANS L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

L'adhérence thérapeutique est influencée par des caractéristiques propres au patient, à la maladie chronique, et à la thérapeutique elle-même. La thérapeutique peut être optimisée en prescrivant des associations fixes pour le traitement de multiples facteurs de risque. Une méta-analyse de trois grandes études sur l'utilisation des associations fixes démontre que l'utilisation des associations fixes augmente l'adhérence thérapeutique de 44% chez ceux qui ont une mauvaise adhérence à la base (20). Les autres avantages potentiels d'une association fixe sont un spectre thérapeutique plus large via des mécanismes d'action complémentaires, une durée d'action plus longue grâce à une meilleure pharmacodynamique, une réduction des effets indésirables grâce à l'usage des dosages plus bas, et un coût moindre pour le patient et la société.

## D'AUTRES COMBINAISONS POSSIBLES ?

Une seule autre combinaison anti-hypertenseurs et statines a été testée jusqu'à présent. Ainsi dans l'étude HOPE-3 (12.705 personnes) avait évalué 4 quatre bras d'intervention combinant le candésartan et la rosuvastatine chez des patients sans aucune maladie cardiovasculaire et à risque intermédiaire avec ou sans hypertension (en raison d'un âge d'au moins 55 ans pour les hommes, ou 60 ans pour les femmes, et de l'association

de facteurs de risques tels que HTA et/ou diabète et/ou troubles lipidiques et/ou tabagisme et/ou obésité abdominale). L'étude utilise un plan factoriel 2 X 2, c'est à dire que les malades sont répartis entre rosuvastatine 10 mg/jour ou candésartan 16 mg/j + hydrochlorothiazide (HCTZ) 12,5 mg/jour ou les 2 associés ou un double placebo. Les différences de méthodologie entre cette étude et celle d'ASCOT sont donc que les patients ne sont pas connus pour avoir une hypertension et que le traitement candésartan-HCTZ n'est pas comparé à un autre régime « anti-hypertenseur mais bien au placebo. Le critère d'évaluation primaire diffère aussi en ce qu'il incluait la mortalité CV, les infarctus du myocarde ou AVC non fatal, des arrêts cardiaques récupérés et les revascularisations artérielles (auquel est ajoutée la survenue d'insuffisance cardiaque pour l'étude concernant l'hypertension), donc plus large que celui d'ASCOT (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronaire fatale). Dans les analyses séparées des deux lignes de traitement, le traitement par rosuvastatine s'associait à une réduction de 35 mg/dL du LDL-C et une réduction du critère d'évaluation primaire cardiovasculaire de 25%, (soit une ratio entre la réduction LDL/ bénéfice cardiovasculaire qui s'aligne donc bien sur la relation connues avec les statines - une réduction de 20% du risque cardiovasculaire pour toute diminution de 40 mg/dL du taux de LDL-C) (21) tandis que le traitement « antihypertenseur » n'apparaissait d'aucun bénéfice pour la population globale malgré une diminution moyenne de 6.0/3.0 mm Hg. Un bénéfice du traitement antihypertenseur apparaissait toutefois significatif (-24%) dans le tertile supérieur (PA systolique >143 mm Hg) de pression artérielle systolique (analyse pré-spécifiée), c'est-à-dire chez les personnes en pré-hypertension (22).

Qu'en est-il d'une interaction entre ces deux lignes de traitement (HTA et Lipides) sur le bénéfice cardiovasculaire ? Contrairement à l'étude ASCOT, le traitement antihypertenseur dans l'étude HOPE-3 n'a pas pu démontrer de synergie avec la statine pour l'entière de la cohorte. On voit en effet (Tableau 2) que la combinaison [rosuvastatine + candésartan & HCTZ] donnait un effet semblable à la rosuvastatine seule (+ placebo) : 25 vs. 28% de réduction du critère d'évaluation primaire. Autrement dit, l'effet bénéfique de cette combinaison semblait intégralement résulter de la statine. Il est possible que la démonstration d'un manque d'interaction résultait d'une puissance insuffisante étant donné qu'il n'y a eu que 117 événements selon le critère d'évaluation primaire (contre 254 dans ASCOT selon un critère pourtant moins large). Ces derniers chiffres suggèrent aussi une population à moindre risque dans l'étude HOPE-3 que dans l'étude ASCOT. La puissance statistique était aussi insuffisante pour examiner l'interaction dans le groupe de patients avec la tension la plus élevée (>143 mm Hg) (23).

**Tableau 2 :** Différentes combinaisons de dosages de Lipertance®. Comme moyen simple pour comprendre à quoi les 2 doses successives correspondent, prendre l'ordre (« LIP » pour lipide donc statine, « PER » pour perindopril, et « Ance » avec comme première lettre pour Amlodipine)

Lipertance® 20/5/5	Lipertance® 20/10/5	Lipertance® 40/10/10
Atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 40 mg
Perindopril 5 mg	Perindopril 10 mg	Perindopril 10 mg
Amlodipine 5 mg	Amlodipine 5 mg	Amlodipine 10 mg

## CONCLUSION

Dans la médecine moderne, il y a un fort besoin et aussi la recommandation de traiter le risque cardiovasculaire global des patients au lieu de traiter les différents facteurs de risque séparément l'un à côté de l'autre. La combinaison fixe d'atorvastatine, perindopril et amlodipine commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE® répond au concept de poly-pill

capable de traiter le risque cardiovasculaire global Cette combinaison d'atorvastatine, perindopril et amlodipine, a en effet une synergie anti-athérosclérotique unique offrant une forte protection cardiovasculaire comme cela a été démontré dans l'étude ASCOT. Elle peut être utilisée chez le patient avec une hypertension et/ou une maladie coronaire stable associé à une dyslipidémie avec trois dosages logiques permettant une prescription individualisée des trois principes actifs.

## RÉFÉRENCES

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006 ; 27;367(9524):1747-57.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, 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(9859):2224-60.
- Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, Shang S, Volpe M, Spirk D. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012:925046.
- 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(7):1091-1097.
- Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about? *Revue des Maladies Respiratoires* 2005 ; 22(1) ; 31-34.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-3035.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772-779.
- Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434-441.
- 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.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, 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). *Eur Heart J* 2013 ; 34(28):2159-219.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003.
- Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4):241-53.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906.
- 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

## RÉFÉRENCES

- Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- 15 Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *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(24):2982-8.
  - 16 Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16(4):241-53.
  - 17 Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul;36(7):604-9.
  - 18 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(23):2491-4.
  - 19 Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(10):1633-42.
  - 20 Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med* 2015;12(8):e1001862.
  - 21 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021-31.
  - 22 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2009-20.
  - 23 Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2032-43.

---

## AFFILIATIONS

1. Olivier S. Descamps, département de médecine interne des centres Hospitaliers Jolimont et Service de cardiologie des cliniques universitaires Saint-Luc

La relecture de l'article a été soumise au département scientifique de Servier Belgique à la demande de l'auteur.

### CORRESPONDANCE

**Dr. OLIVIER S. DESCAMPS**

Centres Hospitaliers Jolimont,  
Département de médecine interne  
7100 Haine Saint-Paul - tel 064/23 31 67  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Service de cardiologie  
1200 Bruxelles - tel 02/764 2812  
olivierdescamps@hotmail.com





# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban



Une même efficacité, dans deux fois moins de volume.



**Humalog 200** units/ml  
**KwikPen™**

insuline lispro (rDNA origin) injection  
200 units/ml

- ▶ Une bioéquivalence démontrée avec Humalog® 100 UI/ml à unités égales
- ▶ Pour une même dose, deux fois moins de volume à injecter\*
- ▶ Moins de stylos à gérer par mois
- ▶ Disponible en stylo KwikPen™

Humalog® 200 UI/ml KwikPen™ doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 UI d'insuline rapide.

\*Comparativement à Humalog 100 UI/ml

Humalog 200 U/ml INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro\*. Chaque stylo contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 ml. \*Produite par E. Coli par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. KwikPen. Solution aqueuse, limpide, incolore. 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UI/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient. Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog très peu de temps avant ou après les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin. Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Les deux stylos préremplis, Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen délivrent de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de une unité. Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être prélevée du stylo prérempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec tout autre insuline (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.2). Populations particulières Insuffisance rénale Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline. Mode d'administration Humalog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée. L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ. Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypoglycémie. 4.4. Effets indésirables Résumé du profil de sécurité L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline lispro chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors des études

cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rare :  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; très rare :  $< 1/10000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire					
Allergie locale		X			
Allergie générale				X	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Lipodystrophie			X		

Description des effets indésirables ci-dessus mentionnés Allergie locale L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un oedème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. Allergie générale L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Lipodystrophie Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente. Oedèmes Des cas d'oedèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles ([www.afmps.be](http://www.afmps.be) ou [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/96/007/039 EU/1/96/007/040 EU/1/96/007/041 EU/1/96/007/042 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 30 avril 1996 Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.



La mise sur le marché d'Humalog 200 est assortie d'un RMA (Risk Minimisation Activities). Pour obtenir des exemplaires de ce RMA, veuillez contacter [medinfo\\_belgium@lilly.com](mailto:medinfo_belgium@lilly.com)

Les autres notices d'Humalog® 100 UI/ml, Humalog® Mix25 et Humalog® Mix 50 peuvent être demandées au Service Médical de Lilly Benelux (02/548 84 94). Attention, ces insulines ont un profil d'action différent et une apparence différente (translucide ou laiteuse selon la composition en insuline).

Lilly