

LE MÉDICAMENT DU MOIS

COMBINAISON FIXE ÉZÉTIMIBE-ROSVUASTATINE (MYROSOR®)

WALLEMACQ C (1), SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les cibles de cholestérol LDL à atteindre sont de plus en plus basses dans les dernières recommandations internationales, en particulier chez les patients à très haut ou à haut risque cardiovasculaire. Pour les atteindre, il est recommandé de recourir à une statine puissante, en utilisant la dose maximale tolérée et, si insuffisant, en la combinant à un agent inhibant l'absorption intestinale de cholestérol, l'ézétimibe. Cette association permet de réduire la dose de statine, tout en gardant une excellente efficacité hypocholestérolémiant et en favorisant un bon profil de tolérance. Cet article décrit les caractéristiques d'une combinaison fixe de rosuvastatine, la statine la plus puissante, et de l'ézétimibe, commercialisé en Belgique sous le nom de Myrosor®.

MOTS-CLÉS : Rosuvastatine - Ezétimibe - Cholestérol - Cardiovasculaire - Combinaison fixe

EZETIMIBE-ROSVUASTATIN FIXED-DOSE COMBINATION (MYROSOR®)

SUMMARY : LDL cholesterol targets are increasingly strict in recent international guidelines, especially in patients at very high or high cardiovascular risk. To reach these targets, it is recommended to use a potent statin, with a titration up to the maximal tolerated dose and, if not sufficient, to combine ezetimibe, a medication that blocks the intestinal absorption of cholesterol. This association allows reduce the dose of statin, while keeping an excellent cholesterol-lowering efficacy and favouring a good tolerance profile. This article describes the characteristics of a fixed-dose combination of rosuvastatin, the most potent statin, and ezetimibe, commercialized in Belgium under the trade name Myrosor®.

KEYWORDS : Rosuvastatin - Ezetimibe - Cholesterol - Cardiovascular - Fixed-dose combination

INTRODUCTION

Le cholestérol, en particulier le cholestérol LDL, est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) reconnu. La preuve a été apportée dans de nombreuses études observationnelles concernant diverses ethnies à travers le monde, dans une multitude d'essais cliniques interventionnels et dans des études épidémiologiques génétiques. Dans les études interventionnelles, chaque réduction de 1 mmol/l (environ 40 mg/dl) du taux de cholestérol LDL est associée à une diminution de 19 % des événements CV majeurs (1). Chez les personnes à risque CV, plus le taux de cholestérol LDL est bas, plus la réduction du risque CV est forte, ce qui a conduit à l'adage bien connu «the lower, the better». L'ensemble de ces données a entraîné la publication de recommandations pour le traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients à risque CV, qu'ils soient en prévention secondaire ou en prévention primaire avec l'évaluation du risque par la table SCORE (2). Nous avons déjà discuté les recommandations européennes en 2012 dans la revue (3), tout en insistant, dans un autre article, sur l'importance d'une approche personnalisée (4). Au cours des dernières années, à la lumière de données factuelles de plus en plus consistantes, les recommandations sont encore devenues plus strictes quant aux cibles de cholestérol

LDL à atteindre, que ce soit dans les dernières directives européennes (5) ou américaines (6), toutes deux publiées en 2019. Les cibles dépendent du niveau de risque CV du patient : < 115 mg/dl chez les personnes à faible risque, < 100 mg/dl chez les individus à risque modéré, < 70 mg/dl chez les sujets à risque élevé, et < 55 mg/dl chez les patients ayant déjà présenté un événement CV (prévention secondaire) ou considérés à très haut risque en prévention primaire. Selon les recommandations européennes (5), il convient, en outre, d'obtenir une réduction du taux de cholestérol LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale avant traitement. Pour atteindre ces objectifs stricts, il convient d'utiliser des médicaments hypocholestérolémiants particulièrement efficaces, soit en monothérapie (en choisissant préférentiellement une statine puissante et en la titrant en conséquence), soit, si cette dernière se révèle insuffisante, en recourant à une combinaison thérapeutique (7, 8).

Les statines sont les agents hypolipidémiants les mieux évalués dans des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, que ce soit en prévention secondaire ou primaire, chez des patients considérés comme à risque CV, chez les femmes comme chez les hommes (9). Malgré ces données factuelles, l'utilisation des statines a été décriée par certains, soit en jetant le doute sur leur efficacité, soit en mettant en exergue leurs manifestations indésirables potentielles, notamment musculaires, voire plus récemment diabétogènes (10). Pourtant, il ne fait guère de doute que la balance bénéfices/risques soit largement en faveur des statines, en tout cas chez les personnes à risque CV (11).

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

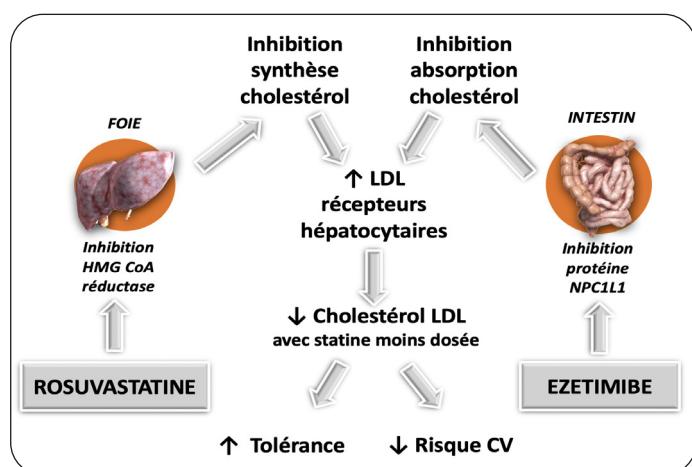


Figure 1. Illustration des deux actions complémentaires de l'ézétimibe et de la rosuvastatine, expliquant la meilleure action hypocholestérolémiant avec une moindre dose de statine de la combinaison fixe.

CV : cardiovasculaire. HMG CoA : 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A. NPC1L1 : Niemann-Pick C1-Like 1.

Cependant, chez certains patients, l'utilisation d'une statine, même puissante et à la dose maximale tolérée, ne parvient pas à atteindre les cibles thérapeutiques strictes en cholestérol LDL. Dans ces conditions, la solution qui a été la mieux validée est d'associer deux médicaments à action complémentaire : une statine, qui inhibe la synthèse endogène de cholestérol, et un médicament qui inhibe la réabsorption intestinale du cholestérol (12) (Figure 1). Dans cette optique, c'est l'ézétimibe qui a apporté le plus de preuves d'efficacité avec une réduction supplémentaire d'environ 20 mg/dl par rapport à une statine en monothérapie (13), suffisante pour réduire le risque d'accidents vasculaires ischémiques (14).

Le but de cet article est de présenter une combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine (Myrosor®, Mylan) et de discuter l'intérêt de cette association pharmacologique puissante pour atteindre les cibles de plus en plus strictes de cholestérol LDL stipulées dans les dernières recommandations internationales (5, 6).

ROSVASTATINE

La rosuvastatine est la dernière statine à avoir été commercialisée en Belgique en 2004. Elle a été présentée dans la rubrique «Le médicament du mois» (15). Elle présente une bonne efficacité hypocholestérolémiant avec, en sus, un effet hypotriglycéridémiant, potentiellement intéressant chez les patients avec dyslipidémie mixte ou syndrome métabolique. Par ailleurs, son profil de tolérance et de sécurité d'emploi, particulièrement aux doses de 10 mg et 20 mg par jour, a été décrit comme favorable, avec moins d'interactions au niveau du cytochrome P450 (15, 16). Cette molécule n'a plus été protégée par le brevet et a été commercialisée

comme générique en janvier 2018. Par rapport aux autres statines déjà disponibles, la rosuvastatine est considérée comme la plus efficace pour baisser le taux de cholestérol LDL, dose pour dose (17), en ce compris en comparaison avec l'atorvastatine (18). Dans les recommandations européennes (5) et américaines (6), la rosuvastatine est considérée comme faisant partie des statines puissantes (au même titre que l'atorvastatine) privilégiées chez les patients à haut et très haut risque CV.

La rosuvastatine est, en général, bien tolérée. Cependant, des précautions et des limitations d'utilisation ont été prônées quant à l'utilisation de la plus haute dose de 40 mg, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine < 60 ml/min) ou à plus haut risque de myopathie (voir notice du Crestor® : résumé des caractéristiques du produit). Dans les recommandations internationales, en cas de problèmes musculaires avec une statine, une des premières attitudes proposées est de réduire la posologie (19).

La rosuvastatine, à la dose maximale de 40 mg, a d'abord démontré sa capacité à faire régresser le volume des athéromes coronaires estimé par la méthode IVUS (ultrasons intravasculaires) dans l'étude contrôlée ASTEROID (20). La rosuvastatine s'est montrée supérieure sur ce critère d'évaluation par comparaison à l'atorvastatine, comme démontré dans une méta-analyse (21).

Par la suite, dans le vaste essai JUPITER ayant recruté des individus sans antécédents CV mais avec un taux de C-réactive protéine hautement sensible (hsCRP) > 2 mg/dl (valeur modérément accrue, considérée comme un marqueur de risque indépendant de risque CV), la rosuvastatine, à la dose de 20 mg/jour a réduit le taux de cholestérol LDL de plus de 50 % en

moyenne pour atteindre une valeur médiane de 55 mg/dl et le taux de hsCRP de 37 %. Ces effets biologiques ont été associés à une réduction significative de 44 % de l'incidence des événements CV majeurs et de 20 % de la mortalité de toutes causes (22). En prévention primaire, la rosuvastatine s'est montrée plus efficace pour réduire les événements CV majeurs par comparaison à d'autres statines (23). Il faut noter qu'il n'y a pas eu d'études spécifiques de morbi-mortalité chez des patients en prévention secondaire avec la rosuvastatine.

EZÉTIMIBE

L'ézétimibe a été commercialisé en Belgique en 2004 et ses propriétés ont été décrites, à ce moment, également dans un article paru dans la rubrique «Le médicament du mois» (24). Il a démontré sa capacité à potentialiser l'effet hypcholestérolémiant des statines, y compris dans la population diabétique de type 2 dont on connaît le risque CV augmenté (25). Il est, par ailleurs, doté d'un excellent profil de tolérance et de sécurité d'emploi (24). Son effet protecteur vis-à-vis des événements CV a été prouvé dans l'essai clinique IMPROVE-IT chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu (26). Dans cette étude contrôlée, menée en double insu, 18.144 patients avec un taux de cholestérol LDL entre 50 et 100 mg/dl sous statine, ou entre 50 et 125 mg/dl sans statine à l'inclusion, ont reçu soit de la simvastatine 40 mg, soit une association de simvastatine 40 mg et d'ézétimibe 10 mg. Cette bithérapie a permis d'abaisser significativement le taux de cholestérol LDL à 53,2 mg/dl, soit dans les valeurs cibles pour cette population à très haut risque (*versus* 69,9 mg/dl sous statine seule, $p < 0,001$). Après un suivi médian de 6 années, la combinaison a permis de réduire significativement de 6,4 % ($p = 0,016$) le critère primaire d'évaluation (large critère composite incluant les décès CV, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux [AVC], les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires). L'incidence des infarctus du myocarde a été réduite de 13 % ($p = 0,002$), celle des AVC ischémiques de 21 % ($p = 0,008$) et celle des procédures de revascularisation coronaire en urgence de 19 % ($p = 0,001$). Par contre, il n'a pas été noté d'effet statistiquement significatif sur la mortalité CV ni sur la mortalité de toutes causes (26). Dans une revue Cochrane avec métta-analyse de 6 essais (dont le plus important est IMPROVE-IT) publiée en 2018, il a été confirmé que l'ajout de l'ézétimibe à une statine diminue significativement le risque d'infarctus du myocarde non mortels de

12 % et celui des AVC ischémiques non mortels de 17 %, sans effet significatif sur la mortalité CV et de toutes causes (14).

COMBINAISON FIXE

INTÉRÊT DE LA COMBINAISON EZÉTIMIBE-STATINE

L'ézétimibe et la statine exercent deux actions complémentaires sur le métabolisme du cholestérol (Figure 1). Il est classiquement admis que doubler la dose journalière d'une statine permet de réduire le taux de cholestérol LDL de seulement 6 % en moyenne. De nombreuses études ont montré que l'ajout de l'ézétimibe à un traitement par statine s'avère plus efficace que doubler la dose de statine en termes de réduction du taux de cholestérol LDL, tout en garantissant un meilleure profil de tolérance (27). A titre d'exemple, la combinaison d'ézétimibe et de rosuvastatine résulte en une réduction moyenne d'environ 15 % (intervalle de confiance 12-18 %) du taux de cholestérol LDL en comparaison à un doublement de la dose de rosuvastatine (28). L'ajout de l'ézétimibe n'altère en rien le profil de sécurité de la statine.

COMBINAISONS FIXES DÉJÀ DISPONIBLES

Compte tenu de l'intérêt d'associer l'ézétimibe et une statine, il n'est pas étonnant que des combinaisons fixes aient été mises à la disposition des praticiens. Cela a d'abord été le cas, en 2007, pour une combinaison fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®) (29) puis, en 2016, pour une combinaison fixe ézétimibe-atorvastatine (Atozet®) (30). Les deux présentations ont fait l'objet d'une analyse détaillée dans la rubrique «Le médicament du mois». Depuis que la rosuvastatine est disponible comme générique, et compte tenu de la puissance d'action de cette molécule, des combinaisons fixes ézétimibe-rosuvastatine ont également été commercialisées.

ASSOCIATION ET COMBINAISON FIXE EZÉTIMIBE-ROSVASTATINE

Dans une grande étude multicentrique de phase III (I-ROSETTE), l'effet hypcholestérolémiant de la combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine (10/5, 10/10, 10/20 mg) a été comparé à celui d'une monothérapie par rosuvastatine aux mêmes doses chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (31). Après 8 semaines, la réduction du taux de cholestérol LDL a été, en moyenne, de 57,0 % avec la bithérapie (tandis qu'elle atteignait 44,4 % avec la rosuvastatine seule). La réduction moyenne avec la combi-

naison fixe a été supérieure à 50 % par rapport à la valeur de base (critère proposé dans les recommandations internationales) et un pourcentage supérieur de patients a atteint la cible de cholestérol LDL avec la bithérapie par rapport à la monothérapie (92,3 % versus 78,9 %) (31). Cette meilleure efficacité ne s'est pas vue pénalisée par une augmentation des manifestations indésirables. Dans une autre étude de phase III, il a été montré que l'ézétimibe combiné à une dose faible à modérée de rosuvastatine a une efficacité hypocholestérolémiant égale ou supérieure à une monothérapie par une plus haute dose de rosuvastatine (32). En particulier, la combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine 10 mg a permis à un plus grand pourcentage de patients d'atteindre la cible de cholestérol LDL < 70 mg/dl qu'avec la rosuvastatine seule à la dose de 20 mg (84 % versus 62 %; p = 0,0046) et ce, même chez les patients avec une valeur de base de LDL > 135 mg/dl (77,5 % versus 49 %, respectivement; p = 0,0074) (32). Dans l'étude GRAVITY, la co-administration d'ézétimibe avec une dose de 10 mg ou 20 mg de rosuvastatine a conduit à une amélioration plus importante (p < 0,001) du profil lipidique chez des patients à haut risque CV (baisse du cholestérol LDL de, respectivement, 59,7 % et 63,5 %) que la co-administration d'ézétimibe à une dose de 40 mg ou 80 mg de simvastatine (baisse du cholestérol LDL de, respectivement, 55,2 % et 57,4 %) (33).

Le Tableau I compare les baisses du taux de cholestérol LDL généralement rapportées dans les études avec les différents traitements hypocholestérolémiants, en monothérapie ou en combinaison (5). Il apparaît que la réduction de ≈ 65 % observée avec une combinaison d'une statine de puissance élevée (comme la rosuvastatine) et de l'ézétimibe se positionne favorablement par rapport aux autres traitements, ce qui permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques chez la majorité des patients, y compris ceux à haut risque comme ceux testés dans l'étude GRAVITY (33).

Outre sa bonne efficacité, la combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine est dotée d'un bon profil de tolérance, avec une absence d'interactions médicamenteuses dommageables sur le plan clinique (34). La combinaison avec l'ézétimibe permet d'avoir une bonne efficacité hypocholestérolémiant avec une dose sous-maximale de rosuvastatine, ce qui limite le risque de manifestations indésirables, notamment musculaires, et donc l'arrêt prématuré du traitement pour intolérance (19). Enfin, la possibilité d'utiliser une combinaison fixe devrait permettre de réduire le nombre de comprimés à prendre quotidiennement et donc, potentiellement, d'améliorer

Tableau I. Comparaison de la réduction du taux de cholestérol LDL avec les différents traitements hypocholestérolémiants (adapté des recommandations de l'ESC/EAS pour le traitement des dyslipidémies 2020) (5).

TraITEMENT	RÉDUCTION MOYENNE DE CHOLESTÉROL LDL
Statine de puissance modérée	≈ 30 %
Statine de puissance élevée	≈ 50 %
Statine de puissance élevée plus ézétimibe	≈ 65 %
Inhibiteur PCSK9 en monothérapie	≈ 60 %
Inhibiteur PCSK9 plus statine de puissance élevée	≈ 75 %
Inhibiteur PCSK9 plus statine de puissance élevée plus ézétimibe	≈ 85 %

l'adhésion du patient au traitement et la persistance de celui-ci, même si cela n'est pas toujours facile à démontrer (35).

PRÉSENTATION ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION

Le Myrosor® est commercialisé sous les combinaisons suivantes : 10 mg d'ézétimibe et 10 mg de rosuvastatine ou 10 mg d'ézetimibe et 20 mg de rosuvastatine. La formulation 10 mg d'ézétimibe et 40 mg de rosuvastatine n'a pas été mise sur le marché pour les raisons déjà évoquées. En effet, les deux combinaisons fixes disponibles doivent suffire à atteindre les objectifs thérapeutiques dans la très grande majorité des cas (31-33). Le Myrosor® est présenté uniquement sous forme de grands conditionnements de 90 comprimés. Ce médicament est remboursé au chapitre 1 en catégorie b sans restriction particulière. Il est remboursé en catégorie a chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale monogénique, après demande d'autorisation spécifique justifiant cette forme de maladie génétique (notamment en calculant le «Dutch Lipid Clinic Network Score»).

CONCLUSION

Le Myrosor® est une combinaison fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, deux médicaments aux modes d'action complémentaires. Il permet d'obtenir une excellente réduction du taux de cholestérol LDL, amenant généralement le patient aux cibles recommandées, avec un bon profil de tolérance. Ce médicament est proposé en prévention CV chez les patients à haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:36-49.
2. 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.
3. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al. Les nouvelles recommandations Européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2012;**67**:118-27.
4. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;**70**:292-8.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
6. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/APSC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;**139**:e1144-e61.
7. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;**381**:1557-67.
8. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, et al. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg* 2020;**75**:80-90.
9. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397-405.
10. Wallemacq C. Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-57.
11. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;**388**:2532-61.
12. Radermecker RP, Scheen AJ. Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolématant. *Rev Med Suisse* 2006;**2**:1910-5.
13. Shaya FT, Sing K, Milam R, et al. Lipid-lowering efficacy of ezetimibe in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analyses. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;doi: 10.1007/s40256-019-00379-9.
14. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**11**:CD012502.
15. Scheen AJ. Le médicament du mois. Rosuvastatine (Crestor®). *Rev Med Liege* 2004;**59**:56-9.
16. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;**94**:882-8.
17. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:744-7.
18. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**11**:CD010254.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;**36**:1012-22.
20. Scheen AJ. ASTEROID : régression de l'athérosclérose coronaire avec la rosuvastatine à une dose maximale de 40 mg par jour. *Rev Med Liege* 2006;**61**:267-72.
21. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Impact of rosuvastatin versus atorvastatin on coronary atherosclerotic plaque volume - a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized control trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319868035.
22. Scheen AJ. JUPITER: diminution par la rosuvastatine des accidents cardio-vasculaires et de la mortalité chez des sujets sains normolipémiques avec C-réactive protéine accrue. *Rev Med Liege* 2008;**63**:749-53.
23. Yeyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019;**210**:18-28.
24. Scheen AJ. Le médicament du mois. Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liege* 2004;**59**:246-50.
25. Scheen AJ, Radermecker RP. Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liege* 2009;**64**:606-11.
26. Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ. Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:450-5.
27. Yu M, Liang C, Kong Q, et al. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis* 2020;**19**:1.
28. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:487-509.
29. Scheen AJ, Radermecker RP. Le médicament du mois. Combinaison fixe ezétimibe/simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liege* 2007;**62**:585-90.
30. Scheen AJ. Combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe (Atozet®). *Rev Med Liege* 2016;**71**:47-52.
31. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018;**40**:226-41 e4.
32. Rhee MY, Kim KJ, Kim SH, et al. Ezetimibe and rosuvastatin combination treatment can reduce the dose of rosuvastatin without compromising its lipid-lowering efficacy. *Clin Ther* 2019;**41**:2571-92.
33. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014;**232**:86-93.
34. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, et al. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2020;1-9.
35. Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? *Br J Clin Pharmacol* 2017;**83**:202-10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be