

Marrakesh · Morocco · May 19th - 23rd, 2004





Under the aegis of His Majesty the King Mohammed VI

### Organized by





#### Under the aegis of









#### **▶** Sponsored by













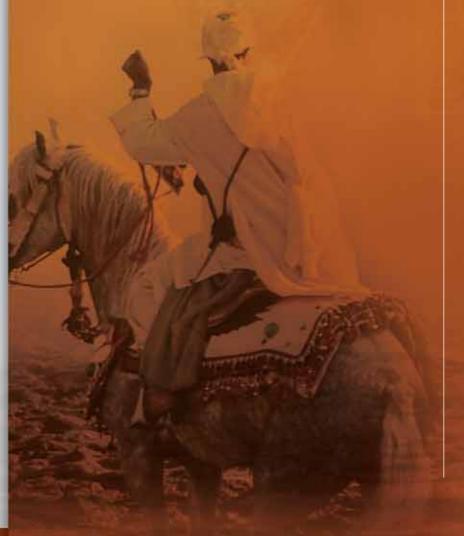


sanofi~synthelabo

## Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis congress



Under the aegis of His Majesty the King Mohammed VI



### Welcome address

#### Dear Friends and Colleagues,

On behalf of the "Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis congress", it is our great pleasure to cordially welcome all the participants to the "Palais des Congrès" of Marrakesh.

We have made every effort to set up a program highly susceptible to interest both physicians and academic researchers, covering the most recent new data on the topics of this congress.

We hope that you will enjoy the scientific events of this congress. We would like to thank the high-level lecturers and all the authors who submitted very interesting papers and posters. To give more opportunities to share our knowledge, posters will be displayed for the whole duration of the meeting.

Our wishes are that you can enjoy and never forget this exciting scientific event.

Welcome to Marrakesh,



### Professor Jean-Charles FRUCHART

President, International Task Force of Coronary Heart Disease President Elect, International Atherosclerosis Society Directeur du Département Athérosclérose et UR545 INSERM Institut Pasteur de Lille - France

#### Contents

Program	
at a glance	4
Program	
Thursday 20 <sup>th</sup>	6
Friday 2 Ist	10
Saturday 22 <sup>nd</sup>	14
General	
information	18
The Congress	
from A to Z	19

# Program at a glance

Wednesday 19 <sup>th</sup>	Thursday 20 <sup>th</sup>	Friday 21 <sup>st</sup>	Saturday 22 <sup>nd</sup>	Sunday 23 <sup>rd</sup>
	08.45 - 10.15  • Sympo I  Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis: Genetics	08.45 - 10.15  • Sympo 3  Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis: Drugs	O8.45 - 10.15     Sympo 5     Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis;     Biology	
	10.15 - 10.45  • Coffee break - Poster exhibition  Visit of the exhibition	10.15 - 10.45  • Coffee break - Poster exhibition  Visit of the exhibition	10.15 - 10.45     Coffee break - Poster exhibition     Visit of the exhibition	
• Attendees arrival	10.45 - 12.15 • Supported symposium Fournier	10.45 - 12.15  • Supported symposium  AstraZeneca	10.45 - 12.15  • Supported symposium Sanofi-Synthélabo  10.45 - 05.30 • SMA-NSFA Meeting	Attendees departure
	12.30 - 02.00 • Hot topics • Lunch debate I or lunch	12.30 - 02.00  • Hot topics • Lunch debate 2  or lunch	12.30 - 02.00 • Lunch	
	• Sympo 2 Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis:	• Sympo 4 Metabolic syndrome, type II diabetes, and atherosclerosis:	02.00 - 02.45 • State of the art lecture  02.45 - 05.30	
	03.30 - 04.00	Clinical studies and trials  03.30 - 04.00	Poster exhibition	
	Coffee break - Poster exhibition     Visit of the exhibition	Coffee break - Poster exhibition     Visit of the exhibition		Lectures
	• Supported symposium  Merck KGaA	• Supported symposium Kowa		Lectures have been coded as follows:  • AL (Academic Lectures - Academic symposi  • LL (Laboratory Lectures - Supported symposi  • HT (Hot Topics - Academic symposia)
Congress opening eremony			Congress closing     dinner	Detailed program

### Thursday 20th - morning

"SALLE DES MINISTRES" AUDITORIUM

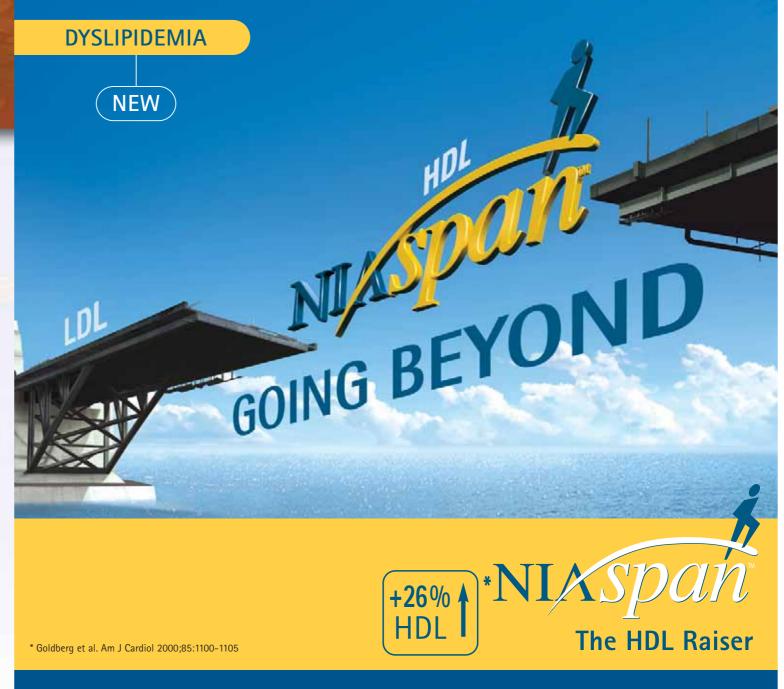
08.45 am 10.15 am	ACADEMIC SYMPOSIUM I  METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES, AND ATHEROSCI	LEROSIS: GENETICS	
	Co-chair by: M. Naruszewicz (Poland) & M. Simionescu (Romania)	7年(0) (0) 第7	
08.45 am	Opening remarks		
08.50 am	Human genetic variation and complex human traits	D. Cox (USA)	AL-1
09.10 am	Treasure your exceptions clues for identification of novel targets for common diseases	M. Hayden (Canada)	AL-2
09.30 am	Interaction between genotype and environmental factors in determining a common variant in the uncoupling protein 2 gene as an example		AL-3
09.50 am	Molecular understanding of atherosclerosis- interaction of oxidized LDL and its receptor	(TBA)	AL-4
10.10 am	Closing remarks		
10.10 am 10.15 am 10.45 am	Closing remarks  Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("S/	56.7646	
10.15 am		ALLE ROYALE" ROOM)	
10.15 am 10.45 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA	ALLE ROYALE" ROOM)	
10.15 am 10.45 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE	ALLE ROYALE" ROOM)	
10.15 am 10.45 am 10.45 am 12.15 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA"  SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER  ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE  Co-chair by: JC. Fruchart (France) & J. Davignon (Canada)	EMIA THE CULPRIT?	LL-1
10.15 am 10.45 am 10.45 am 12.15 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA"  SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER  ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE  Co-chair by: JC. Fruchart (France) & J. Davignon (Canada)  Opening remarks	EMIA THE CULPRIT?  JC. Fruchart (France)  F. Sacks (USA)	
10.15 am 10.45 am 10.45 am 12.15 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA"  SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE  Co-chair by: JC. Fruchart (France) & J. Davignon (Canada)  Opening remarks  Atherogenic dyslipidemia: what is the culprit?	ALLE ROYALE" ROOM)  EMIA THE CULPRIT?  JC. Fruchart (France)  F. Sacks (USA)  A. Chait (USA)	LL-2
10.15 am 10.45 am 10.45 am 12.15 pm 10.45 am 10.50 am 11.10 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SA"  SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE  Co-chair by: JC. Fruchart (France) & J. Davignon (Canada)  Opening remarks  Atherogenic dyslipidemia: what is the culprit?  Hyperglycemia versus metabolic syndrome in type II diabetes	ALLE ROYALE" ROOM)  EMIA THE CULPRIT?	LL-1 LL-2 LL-3
10.15 am 10.45 am 10.45 am 12.15 pm 10.45 am 10.50 am 11.10 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("S)  SUPPORTED SYMPOSIUM FOURNIER ELEVATED CHD RISK IN TYPE II DIABETES: IS HYPERGLYCE Co-chair by: JC. Fruchart (France) & J. Davignon (Canada)  Opening remarks  Atherogenic dyslipidemia: what is the culprit?  Hyperglycemia versus metabolic syndrome in type II diabetes  Metabolic syndrome and CHD risk: beyond type II diabetes	ALLE ROYALE" ROOM)  EMIA THE CULPRIT?  JC. Fruchart (France)  F. Sacks (USA)  A. Chait (USA)  JP. Després (Canada)  P. Barter (Australia)	LL-2



### Thursday 20<sup>th</sup> - afternoon

"SALLE DES MINISTRES" AUDITORIUM

	12.30 pm 02.00 pm	HOT TOPICS - LUNCH DEBATE I		
		Chair by: F. Berthezène (France)	10 10 19	
	12.30 pm	Opening remarks	F. Berthezène (France)	
	12.35 pm	Metabolism of apolipoprotein AV and its regulation	J. Fruchart-Najib (France)	HT-1
	12.55 pm	Association of apoA5 -1131 T/C genetic variation with coronary artery disc postprandial prospect?		HT-2
	01.15 pm	Apo AV truncation as a cause of dominant severe hypertriglyceridemia :  Apo AV Lyon	Ph. Moulin (France)	НТ-3
	01.35 pm	Major autosomic domi <mark>nant</mark> hypertriglyceridemia in two families with apoA-V mutation. Kinetic studies	B. Verges (France)	HT-4
	01.55 pm	Closing remarks	F. Berthezène (France)	
	02.00 pm 03.30 pm	ACADEMIC SYMPOSIUM 2 METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES, AND ATHEROSCLE	ROSIS: EPIDEMIOLOGY	
		Co-chair by: J. Chapman (France) & J. Bonnet (France)		
	02.00 pm	Opening remarks	J. Chapman (France)	
	02.05 pm	New data from the PROCAM study		AL-5
	02.25 pm	Risk assessment: Metabolic syndrome and diabetes	A.Tonkin (Australia)	AL-6
	02.45 pm	The double jeopardy of the metabolic syndrome	M.Taskinen (Finland)	AL-7
	03.05 pm	Coronary risk and its reduction in the metabolic syndrome		AL-8
	03.25 pm	Closing remarks	J. Bonnet (France)	
•	03.30 pm 04.00 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ( "SAL	LE ROYALE" ROOM)	
	04.00 pm 05.30 pm	Supported symposium Merck KGaA  Raising high density lipoprotein cholesterol (HDL-C THE CRITICAL TARGET IN DYSLIPIDAEMIA TODAY?	C):	
		Co-chair by: G.Assmann (Germany) & JC. Fruchart (France)		
	04.00 pm	Chairman's introduction		
	04.05 pm	Beyond statin monotherapy: what do the trials tell us?	B. Brewer (USA)	LL-5
	04.25 pm	Raising HDL-C: the key to atherosclerosis regression?	J. Chapman (France)	LL-6
	04.45 pm	HDL-C and the vessel wall: critical issues in atherosclerosis		LL-7
	05.05 pm	Raising HDL-C: the critical target in dyslipidemia today	E. Bruckert (France)	LL-8
	05.25 pm	Summary	JC. Fruchart (France)	



### Merck CardioMetabolic Care

Niaspan\* 375 mg Prolonged-Release tablets, Niaspan\* 500 mg Prolonged-Release tablets, Niaspan\* 1000 mg Prolonged-Release tablets indication: Treatment of dyslipidaemia, particularly in patients with combined mixed dyslipidaemia, characterised by elevated levels of LDL-cholesterol and triglycerides and low HDL-cholesterol, and in patients with primary hypercholesterolaemia. Niaspan should be used in patients with primary hypercholesterolaemia. Niaspan should be used as monotherapy only in patients who do not bolerate statins. Diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) should be continued during therapy with Niaspan. Dosage: Take at bedtime, after a low-fat snack. Initiate treatment by gradually escalating the dose. Recommended dose escalation: Wheek 1: 1x 375mg, Week 2: 1x 500mg, Week 3: 1x 750mg at bedtime. News 4-7: 2x 500mg are bed insolated on the strengths are not interchangeable. Women may respond at lower doses than men. Children: Not recommended. Elderly: No dose adjustment necessary. Renal impairment: Caution is advised. Hepatic impairment: Sea on the tablet strengths are not interchangeable. Women may respond at lower doses than men. Children: Not recommended. Elderly: No dose adjustment necessary. Renal impairment: Caution is advised. Hepatic impairment: Sea on the replaced with other nicotinic acid preparations. Caution is advised in patients consuming substantial quantities of alcohol and/or have a history of liver disease. Elevated liver enzymes were observed under Niaspan therapy. Elevations were reversible upon discontinuation. Liver tests must be performed periodically. Skeletal muscle - Single cases of rhabdomyolysis. Liver and Skeletal muscle - Physicians should monitor patients for signs of rhabdomyolysis and determine CPK especially in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. Liver and Skeletal muscle - The prescribing



# Friday 21st - morning

"SALLE DES MINISTRES" AUDITORIUM

<b>&gt;</b>	08.45 am 10.15 am	ACADEMIC SYMPOSIUM 3 METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES, AND ATHEROSCLEROSIS: DRUGS	
		Co-chair by: R. Paoletti (Italy) & H. Greten (Germany)	
	08.45 am	Opening remarks R. Paoletti (Italy)	
	08.50 am	Statins in the treatment of the metabolic syndrome:  a polyvalent drug for a complex syndrome	AL-9
	09.10 am	The Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Inflammation: a VA-HIT Perspective	<b>AL-10</b>
	09.30 am	Do anti-diabetic agents affect arterial biology?	AL-11
	09.50 am	Nuclear receptors controlling the Metabolic Syndrome	AL-12
	10.10 am	Closing remarks	
	10.15 am 10.45 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("SALLE ROYALE" ROOM)	

10.45 am Supported symposium AstraZeneca 12.15 pm Metabolic syndrome: From diagnosis to emerging therapies		G THERAPIES	
	Co-chair by: JC. Fruchart (France) & F. Berthezène (France)		
10.45 am	Opening remarks	JC. Fruchart (France)	
10.50 am	The metabolic syndrome: definition	E. Bruckert (France)	
11.10 am	Diabetes, metabolic syndrome and atherosclerosis: understanding the link	J. Betteridge (UK)	
11.30 am	Low HDL-C: how important?	J. Kastelein (Netherlands)	
11.50 am	Treatment options for prevention and management of metabolic syndrome		
12.10 pm	Closing remarks	F. Berthezène (France)	
12.30 pm 01.45 pm	Lunch ("LA PALMERAIE" RESTAURANT) or Hot topic	cs - Lunch debate 2 (see following pa	

# Friday 21<sup>st</sup> - afternoon

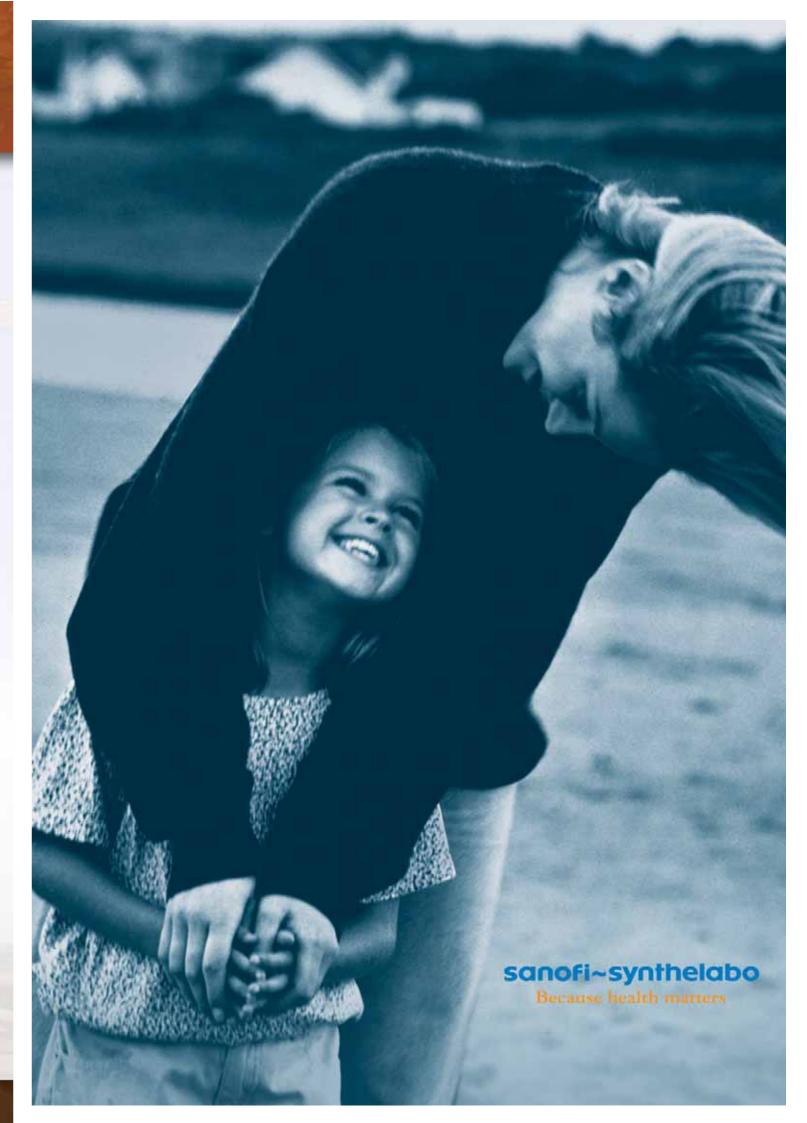
"SALLE DES MINISTRES" AUDITORIUM

12.30 pm 02.00 pm	Hot topics   Liviou penate 2		
	HDL therapy: new vistas		HT-5
	Role of adipophilin on lipid accumulation in human macrophages		HT-6
	New insights into lipolytic PPAR activation	J. Plutzky (USA)	HT-7
02.00 pm 03.30 pm	METAROLIC SYNDROME TYPE II DIARETES AND ATHEROSCI E	ROSIS:	
	Co-chair by: A. Steinmetz (Germany) & M. Rosseneu (Belgium)		
02.00 pm	Opening remarks	A. Steinmetz (Germany)	
02.05 pm	Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS)	P. Durrington (UK)	AL-13
02.25 pm	Lipid intervention with the combination of simvastatin and ezetimibe in the prevention of aortic valve stenosis and atherosclerotic disease: is lower LDL better?		AL-14
02.45 pm	CETP, key player in the atherogenic dyslipidemia of metabolic syndrome	J. Chapman (France)	AL-15
03.05 pm	Reversing the metabolic syndrome in non human primates	B. Hansen (USA)	AL-16
03.25 pm	Closing remarks	M. Rosseneu (Belgium)	

03.30 pm 04.00 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition ("SALLE ROYALE" ROOM)		
04.00 pm 05.30 pm  Supported symposium Kowa Memorial symposium for Professor Yuichiro Goto - Effects of statins and mechanism of action on atherosclerosis			
	Co-chair by: G.Assmann (Germany) & Y. Saito (Japan)		
04.00 pm	Opening remarks		
04.05 pm	Statins, PPAR $lpha$ and lipid profile	JC. Fruchart (France) LL-13	
04.25 pm	Effect of Pitavastatin on smooth muscle migration	Y. Saito (Japan) LL-14	
04.45 pm	Biological Atlas of Insulin Resistance (BAIR)	J. Scott (UK) <b>LL-15</b>	
05.05 pm	Pitavastatin modulates lipid raft function in neuron and vascular endothelial cell:  Novel molecular basis of pleiotropic effect of statins		
05.25 pm	Closing remarks	Y. Saito (Japan)	

# Saturday 22<sup>nd</sup> - morning & afternoon "SALLE DES MINISTRES" AUDITORIUM

	08.45 am 10.15 am	ACADEMIC SYMPOSIUM 5  METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES, AND ATHEROSCI	LEROSIS: BIOLOGY	
		Co-chair by: C. Calvo (Chile) & A. Adlouni (Morocco)	We (o)	
	08.45 am	Opening remarks		
	08.50 am	Endothelial gene expression: effects of TG rich lipoproteins	A. Catapano (Italy)	AL-1
	09.10 am	The role of sterol transporters in atherosclerosis	S. Fojo (USA)	AL-1
	09.30 am	High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease	A. von Eckardstein (Switzerland)	AL-1
	09.50 am	Adiponectin and inflammatory markers in patients with coronary artery disease	A. Olsson (Sweden)	AL-2
	10.10 am	Closing remarks	A. Adlouni (Morocco)	
	10.15 am 10.45 am	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("S	ALLE ROYALE" ROOM)	
	10.45 am 12.15 pm	SUPPORTED SYMPOSIUM SANOFI-SYNTHÉLABO THE ENDOCANNABINOID SYSTEM: A NEW TARGET FOR CARDIOVASCULAR RISK FACTOR MANA	AGEMENT	
		Co-chair by: JC. Fruchart (France) & H. Greten (Germany)		
	10.45 am	Opening remarks		
	10.50 am	The endocannabinoid (ECB) system: a new player in the reinforcement and energy control functions	U. Pagotto (Italy)	LL-1
	11.15 am	Selective cannabinoid receptor antagonism and its role in the management of obesity/metabolic syndrome		LL-1
	11.40 am	The importance of treating obesity and achieving smoking cessation in managing cardiovascular risk		LL-1
	12.05 pm	Closing remarks	H. Greten (Germany)	
	12.30 pm 01.45 pm	Lunch ("LA PALMERAIE" RESTAURANT)		
	02.00 pm 02.45 pm	STATE OF THE ART LECTURE ADIPOCYTOKINES AND METABOLIC SYNDROME	Y. Matsuzawa	SOT
	02.45 pm 05.30 pm	Coffee break - Poster exhibition - Visit of the exhibition - ("S	ALLE ROYALE" ROOM)	
•	08.00 pm	Congress closing dinner - Departure by bus opposite each ho Return by bus to each hotel at around 11.30 pm	tel at 08.00 pm sharp.	



# Saturday 22<sup>nd</sup> - morning & afternoon

"SALLE DES AMBASSADEURS" AUDITORIUM

### **General** information

#### 10.45 am SMA-NSFA MEETING • CARDIOVASCULAR PREVENTION FORUM 05.30 pm 10.45 am SYMPOSIUM - CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT 12.15 pm **Co-chair by:** L. Chabraoui (Morocco) & J.-F. Toussaint (France) 10.45 am Opening remarks .. . L. Chabraoui (Morocco) Limits of application of the strategy of "the high cardiovascular risk" ... 10.50 am A. Hafidi (Morocco) AL-21 11.15 am Which emerging risk factors are candidates to be major risk factors? . Ph. Giral (France) AL-22 11.40 am Integration of risk markers in clinical practice for cardiovascular assessment ... ... J. Bonnet (France) AL-23 12.05 pm Closing remarks .. I.-F. Toussaint (France) 02.00 **SYMPOSIUM - CARDIOVASCULAR PREVENTION** 03.30 pm **Co-chair by:** F. Marouane (Morocco) & E. Bruckert (France) 02.00 pm Opening remarks. F. Marouane (Morocco) 02.05 pm Management of diabetes in France in 2001: .... A. Penfornis, A. Fagot-Campagna (France) AL-24 The ENTRED Study data ..... 02.30 pm Are all people with diabetes having a high cardiovascular risk? ..... 02.55 pm Prevalence, treatment and control of hypertension in Morocco ...... . S. Abir (Morocco) AL-26 03.20 pm Closing remarks ... . E. Bruckert (France) 04.00 SYMPOSIUM - PLAQUE RUPTURE AND ACUTE CORONARY SYNDROME 04.45 pm **Co-chair by:** A. Chraibi (Morocco) & J. Chapman (France) 04.00 pm Opening remarks.... . A. Chraibi (Morocco) 04.05 pm Recent developments in vascular plaque imaging by MRI ... J.-F. Toussaint (France) **AL-27** 04.20 pm Prevention and management of acute coronary syndromes ... C. Abdelkhirane (Morocco) AL-28 04.35 pm I. Chapman (France) Closing remarks. 04.45 **BRAINSTORM SESSION** 05.30 Recommendations on assessment and management of cardiovascular disease ma 00.80 Congress closing dinner - Departure by bus opposite each hotel at 08.00 pm sharp. Return by bus to each hotel at around 11.30 pm

#### **CONGRESS VENUE**

#### Palais des Congrès de Marrakech

Avenue de France - Marrakech - 40000 (Maroc) Tel: +212 44 33 91 00 - Fax: +212 44 33 91 20/21

#### Opening hours of the congress welcome desk:

#### **ORGANIZATION COMMITTEE**

#### During the congress:

Palais des Congrès de Marrakech - "Salle Reda 4" room / Level - I

#### After the conference:

#### MSAC 2004 C/o PLB. Organisation

Hôtel de Créquy - 15, rue de Pontoise - 78100 Saint-Germain-en-Laye - France Tel: +33 (0) 1 39 04 24 24 - Fax: +33 (0) 1 39 04 24 25

- Managing Director: Pascal Le Borgne / p.leborgne@agence-plb.com
- Congress Coordinators:
- Fabien Duval-Alexandre / f.duval@agence-plb.com / Direct phone number: +33 (0) 1 39 04 07 15
- Caroline Fuentes-Colas / c.fuentescolas@agence-plb.com / Direct phone number: +33 (0) 1 39 04 24 20

#### SCIENTIFIC COMMITTEE

#### During the congress:

Palais des Congrès de Marrakech - "Salle Reda 4" room / Level - I

#### After the conference:

 Pr Jean-Charles Fruchart / Jean-Charles.Fruchart@pasteur-lille.fr Caroline Branlant (assistant) / Caroline.Branlant@pasteur-lille.fr Atherosclerosis Department and UR545 Inserm - Institut Pasteur de Lille I, rue du Professeur Calmette - 59019 Lille Cedex - France Tel: +33 (0) 3 20 87 79 32 - Fax: +33 (0) 3 20 87 73 19 / 73 60

#### **REGISTRATION FEES**

- The registration fees to the congress include the conference documents (program and abstract book) as well as admission to:
- all congress oral sessions and the poster exhibition
- the exhibition area from May 20th to May 22nd
- the lunches on May 20th, 21st and 22nd
- the coffee breaks on May 20th, 21st and 22nd (Saturday afternoon excepted)
- The cocktail following the congress opening ceremony on Wednesday May 19th at the Marrakesh congress center
- the congress closing dinner on Saturday May 22<sup>nd</sup> at the restaurant "Le Borj Bladi" Fantasia show

# The congress from A to Z

#### **▶ ABSTRACT BOOK**

This book is available to all registered delegates.

Abstracts have been coded according to the type of lecture (see the "Lectures" section).

#### **BADGES**

All participants are kindly requested to wear badge at all times throughout the congress and during social events.

#### **B**US SHUTTLES

Free bus shuttles will run between the different hotels (mentioned in this programme) and the Marrakesh Congress Center located on the Avenue de France.

Departure opposite each hotel (please ask for the time table at the congress welcome desk).

#### COFFEE BREAKS

They will be served in the "Salle Royale" room twice a day during the following time schedule:

**Thursday May 20**th from 10.15 to 10.45 am and from 03.30 to 04.00 pm **Friday May 21**st from 10.15 to 10.45 am and from 03.30 to 04.00 pm

**Saturday May 22<sup>nd</sup>** from 10.15 to 10.45 am

#### **CONGRESS CLOSING DINNER**

All registered delegates are invited to attend the congress closing dinner on **Saturday May 22<sup>nd</sup>** at the restaurant "Le Borj Bladi" - Fantasia show.

List of exhibitors

#### Departure by bus opposite each hotel at 08.00 pm sharp.

Arrival at the restaurant at about 08.25 pm. Return by bus at around 11.30 pm.

#### **EXHIBITION** – "Salle Royale" room - Level 0

Opening	hours	of the	exhibitio	n
Opening	, nours	oi the	exhibitio	ш

Thursday May 20 <sup>th</sup>	8.30 am – 6.00 pm	<ul> <li>AstraZeneca</li> </ul>
Friday May 2 Ist	8.30 am – 6.00 pm	• Fournier Pharm
Saturday May 22 <sup>nd</sup>	8.30 am - 5.30 pm	Merck KGaA

#### HOTELS

The organization committee has arranged accommodation on request for delegates in the following hotels located at a walking distance from the congress center (listed in alphabetical order):

Hotel	Address	Phone	Fax
ATLAS MEDINA	Avenue de France	+212 44 33 99 00	+212 44 43 33 08
KEMPINSKI MANSOUR EDDAHBI	Avenue de France	+212 44 33 91 00	+212 44 33 91 20
LA MAMOUNIA*	Avenue Bab Jdid	+212 44 44 44 09	+212 44 44 46 60
LE MERIDIEN N'FIS*	Avenue de France	+212 44 44 87 72	+212 44 33 94 05
SOFITEL MARRAKECH*	Rue Aroun Errachid	+212 44 42 56 00	+212 44 42 05 05

<sup>\*</sup> Daily free bus shuttles will run between these hotels and the Marrakesh congress center.

#### INSURANCE

The organizers cannot be held liable for medical, travel or personal claims. Participants are strongly advised to seek personal insurance coverage.

#### **LECTURES**

Please note that lectures have been coded as follows:

- AL (Academic Lectures Academic symposia)
- LL (Laboratory Lectures Supported symposia)
- HT (Hot Topics Academic symposia)

#### LUNCHES

The lunches on May 20th, 21st and 22nd are included in the registration fees.

#### On Thursday May 20th and Friday May 21st, lunches will take place at:

- "La Palmeraie" restaurant The Kempinski Hotel Mansour Eddahbi 12.30 01.45 pm
- "SALLE DES MINISTRES" (hot-topics lunch debates) / Level -1 12.30 02.00 pm Warning: number of lunch boxes limited

#### On Saturday May 22<sup>nd</sup>, lunches will only be served at:

• "La Palmeraie" restaurant - The Kempinski Hotel Mansour Eddahbi 12.30 • 01.45 pm

#### **MESSAGES**

Should you wish to leave a message to another participant, please report to the congress welcome desk. Please regularly consult the message board located near the congress welcome desk.

#### **▶** No smoking

Please remember that smoking is prohibited within the "Salle des Ministres" and "Salle des Ambassadeurs" conference rooms and in the poster and exhibition areas.

#### OFFICIAL LANGUAGES

#### The official languages of the congress are English and French.

Academic symposia, supported symposia and hot topics will be simultaneously translated (the SMA/NSFA meeting on Saturday May 22<sup>nd</sup> excepted).

#### POSTER EXHIBITION - "SALLE ROYALE" ROOM - level O

Posters are displayed for the whole duration of the congress. They must be set up in the poster room located level - I ("Salle Royale" room). Please set up your poster according to the poster number you have been given (refer to the list in the poster exhibition area). Hanging fixtures are available in this area. Authors are requested to mount their poster as of 8.00 am on Thursday May 20th, 2004.

#### Opening hours of the poster exhibition

 Thursday May 20th
 8.30 am - 6.00 pm

 Friday May 21st
 8.30 am - 6.00 pm

 Saturday May 22nd
 8.30 am - 5.30 pm

#### Poster abstracts

(see the abstract book)

#### PREVIEW ROOM / BUSINESS CENTER - "SALLE REDA 3" ROOM - level -1

In order to insure the easy running of the congress, all speakers must proceed to the "Preview room / Business center" in advance in order to have their oral presentation loaded. A computer technician will be in the preview room ("Salle Reda 3" room, level - I) at the following times:

 Thursday May 20th
 8.00 am - 6.00 pm

 Friday May 21st
 8.00 am - 6.00 pm

 Saturday May 22nd
 8.00 am - 5.30 pm

 (closing between 12.30 and 01.30 pm - lunch time)

#### Tourist Office in Marrakesh

For more information regarding sightseeing tours and places of interest please contact the Marrakesh Tourist Office at: Place Abd el-Moumen Ben Ali - Marrakesh 40000 - Morocco

Tel. +212 44 43 61 31 - Fax +212 44 43 60 57

Opening hours: Mo - Fr. / 8.30 am-12.00 pm and 02.30 pm-06.30 pm • Saturdays: 9.00 am - 12.00 pm

Notes	

#### Suite mentions légales

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur. La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois/jour par voie orale : la majorité des patients étant contrôlée à cette dose. Une augmentation de la posologie à 20 mg peut se faire après 4 semaines si besoin est (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Un doublement de la dose à 40 mg (2 fois 20 mg) sera uniquement envisagé chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) et qui n'auraient pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour. Un suivi réqulier de ces patients sera effectué (cf. Mises en qarde spéciales et précautions particulières d'emploi). CRESTOR® peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas. Utilisation pédiatrique: chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, CRESTOR® n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle. Utilisation chez le sujet âgé: aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Posologie chez l'insuffisant rénal : • En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. • En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de CRESTOR® est contre-indiquée (cf. Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). Posologie chez l'insuffisant hépatique : • Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée. • Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9 : une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). • Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9 : aucune donnée n'est disponible. CRESTOR® est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf. Contre-indications). Race : Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets japonais et chinois (cf. rubriques Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Ceci doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez les patients descendants de japonais et chinois. Coût de traitement journalier pour un comprimé de 10 mg : 0,98 Euros. Coût de traitement journalier pour un comprimé de 20 mg : 1,48 Euros. CONTRE-INDICATIONS : - hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament ; - affection hépatique évolutive y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), - myopathie, - ciclosporine, - grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI : Effets rénaux : une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de CRESTOR®, en particulier à la dose de 40 mg. Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (cf. Effets indésirables). Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg. Effets musculaires: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des effets musculaires tels que des myalgies non compliquées, des cas de myopathies et rarement des cas de rhabdomyolyse parfois associés à une insuffisance rénale ont été observés chez des patients traités par CRESTOR®. Dosage de la créatine phosphokinase (CPK): le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté. Avant le traitement : CRESTOR®, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent : - insuffisance rénale, - hypothyroïdie, - antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, - antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate, - abus d'alcool, - âge > 70 ans, - situations dans lesquelles une élévation des taux plasmatiques peut survenir (cf. rubrique propriétés pharmacocinétiques). Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté. Pendant le traitement : il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexpliqué, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale). Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la ré-introduction de CRESTOR® ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à la dose la plus faible pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive. En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire. Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par CRESTOR\* en association à d'autres traitements. Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des fibrates dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'association de CRESTOR® et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de CRESTOR® avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations (cf. Interactions avec les médicaments et autres types d'interactions et Effets indésirables). CRESTOR® ne doit pas être utilisé en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex. infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlée). Effets hépatiques : comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, CRESTOR® doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique. Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose. Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par CRESTOR®. Race: Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez les sujets japonais et chinois comparativement aux caucasiens. (cf. rubriques Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : + Ciclosporine : lors de l'administration concomitante de CRESTOR® et de ciclosporine, les valeurs de l'AUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (cf. Contre-indications). L'administration concomitante de ciclosporine et de CRESTOR® ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine. + AntiVitamine K: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de CRESTOR® chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de CRESTOR® ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée. + Gemfibrozil: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'association de CRESTOR® et du gemfibrozil, augmente la concentration maximale et l'AUC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). + Antiacides : la prise concomitante de CRESTOR® et d'un antiacide contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet diminue si l'antiacide est administré 2 heures après CRESTOR®. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée. + Érythromycine : l'utilisation concomitante de CRESTOR® et d'érythromycine entraîne une diminution de 20 % de l'AUC (0-t) et une diminution de 30 % de la concentration maximale de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine. + Contraception orale/traitement hormonal substitutif (THS): l'utilisation concomitante de CRESTOR® et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'AUC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26 % et 34 %). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par CRESTOR® et un THS, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée. + Autres médicaments : sur la base des données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine ou le fénofibrate n'est attendue. Le gemfibrozil, les autres fibrates ou la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses > à 1 q/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). + Cytochrome P450 : les résultats des études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4). L'administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) et de rosuvastatine entraîne une augmentation de 28 % de l'AUC de la rosuvastatine; cette faible augmentation n'étant pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue, GROSSESSE ET ALLAITEMENT: CRESTOR® est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates. Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement. Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (cf. Contre-indications). EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES: aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de CRESTOR® sur l'aptitude à utiliser ou conduire des véhicules. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de CRESTOR®, aucun effet n'est attendu. Lors de l'utilisation de véhicule ou de la conduite de machine, la survenue possible de vertiges doit être prise

en compte. EFFETS INDÉSIRABLES: les effets indésirables observés avec CRESTOR® sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par CRESTOR®ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante : Fréquents (> 1/100,< 1/10), Peu Fréquents (> 1/1000,< 1/100), Rares (> 1/10 000,< 1/1 000). Troubles du système immunitaire: Rares: réactions d'hypersensibilité y compris angioœdème. Troubles du système nerveux central : Fréquents : céphalées, vertiges. Troubles gastro-intestinaux : Fréquents : constipation, nausées, douleurs abdominales. Affections cutanées et des annexes : Peu fréquents : prurit, rash et urticaire. Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux : Fréquents : myalgie. Rares : myopathie et rhabdomyolyse. Troubles généraux: Fréquents: asthénie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dosedépendante. Effets rénaux : une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par CRESTOR®. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive. Effets musculaires: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, les effets musculaires (exemple myalgie non compliquée, myopathie) et rarement des cas de rhabdomyolyse parfois associés à une insuffisance rénale ont été observés chez des patients traités par CRESTOR®. Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez un faible nombre de patients prenant de la rosuvastatine; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu provisoirement (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Effets hépatiques: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par rosuvastatine. La majorité des cas rapportés était bénins, asymptomatiques et transitoires. SURDOSAGE: il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires si besoin. La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'a pas d'utilité. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES: PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES: Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Code ATC: C10A A07. Mécanisme d'action: la rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy- 3 méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol. La rosuvastatine augmente le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, augmentant la captation du LDL cholestérol, et renforçant son catabolisme et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre de particules de VLDL et de LDL. Effets pharmacodynamiques : CRESTOR® réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le taux de HDL-cholestérol. Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (cf. tableau 1). CRESTOR® réduit également les ratios LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non HDL-C/HDL- C et ApoB/ApoA-I. Tableau 1 : résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90 % de la réponse maximale sont observés au bout de 2 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite. Efficacité clinique : CRESTOR® est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la race, le sexe ou l'âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients avec une hypercholestérolémie familiale. Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l'efficacité de CRESTOR® a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie type lla ou IIb (valeur moyenne initiale du LDL-C: environ 4,8 mmol/L) d'atteindre les objectifs des recommandations de la Société Européenne sur l'Athérosclérose (EAS; 1998); environ 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg ont atteint la valeur cible (< 3 mmol/L) de LDL-C. Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de CRESTOR® suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu'à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/L). Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de CRESTOR®. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l'ensemble des patients a été de 22 %. Durant des essais cliniques, sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de CRESTOR® a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l'augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). La prévention des complications cardiovasculaires associées à des anomalies lipidiques telle que la maladie coronaire n'a pas été démontrée avec la rosuvastatine; les études de morbi/mortalité n'étant pas terminées. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**: <u>Absorption</u>: après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures environ. La biodisponibilité absolue est approximativement de 20 %. Distribution: la rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres. Approximativement 90 % de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine. Métabolisme : la rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %). Les études de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450. Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone. Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante. Excrétion: environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La 1/2 vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 l/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine. Linéarité : l'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. Il n'y a pas de changement des paramètres pharmacocinétiques après une administration quotidienne répétée. Populations particulières : Âge et sexe : pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine. Race : Les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane chez les japonais résidants au japon et les chinois résidants à Singapour comparativement aux caucasiens. L'influence des facteurs environnementaux et génétiques sur ces différences observées n'a pas été établie. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires. Insuffisance rénale: dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) entraîne une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50 % plus élevées que chez les volontaires sains. Insuffisance hépatique : dans une étude avec des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation des concentrations de rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child Pugh de 7 ou inférieur. Cependant, chez deux sujets présentant des scores de Child Pugh de 8 et 9, une augmentation de l'exposition systémique au moins double de celle des sujets avec des scores de Child Pugh inférieurs a été observée. Il n'existe pas de données chez les sujets ayant un score de Child Pugh supérieur à 9. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE: les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Chez le rat, les études pré et post-natales ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction se traduisant par une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants. Ces effets ont été observés à des doses materno-toxiques plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**: DUREE DE CONSERVATION: 3 ans. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION: à conserver à une température ne dépassant pas +30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE : Liste I. CRESTOR® 10 mg : • 362 070 - 8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) Prix: 27,45 Euros. CRESTOR® 20 mg: • 362 074 - 3: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) Prix: 41,46 Euros. Collect-Remb. Séc. Soc. à 65 %: dans ses indications, la prise en charge est réservée aux patients n'ayant pas atteint les objectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'AFSSAPS, malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolérée d'une autre statine. La prise en charge n'intervient que si la posologie journalière ne dépasse pas 20 mg sauf pour les hypercholestérolémies familiales homozygotes. CRESTOR® 10 mg : • 362 071 - 4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) Collect. CRESTOR® 20 mg: • 362 076 - 6: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) Collect. EXPLOITANT: AstraZeneca - 1 place Renault - 92 844 RUEIL-MALMAISON CEDEX - Tél.: 01 41 29 40 00. DATE DE RÉVISION: [CREST10&20/MLC/0204.3].





# PRENEZ LE POUVOIR SUR LE LDL-cholestérol



(1) Résumé des caractéristiques du produit CRESTOR® Fabriqué sous licence Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon.

CRESTOR® 10 mg, comprimé pelliculé, CRESTOR® 20 mg, comprimé pelliculé. COMPOSITION: CRESTOR® 10 mg: rosuvastatine 10,00 mg (sous forme de rosuvastatine calcique). CRESTOR® 20 mg: rosuvastatine 20,00 mg (sous forme de rosuvastatine calcique). Pour un comprimé pelliculé. Excipients: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium. Pelliculage: lactose monohydraté, hypromellose, triacétate de glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172). FORME PHARMACEUTIQUE: comprimé pelliculé. CRESTOR® 10 mg: comprimé rond, de couleur rose, gravé "ZD4522" et "10" sur une seule face. CRESTOR® 20 mg: comprimé rond, de couleur rose, gravé "ZD4522" et "20" sur une seule face. DONNÉES CLINIQUES: INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: hypercholestérolémies pures (type lla incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type llb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante. Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.