

# COMMENT JE PRÉVIENS ...

## les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une "Polypill" ?

A.J. SCHEEN (1), P.J. LEFÈVRE (2), H. KULBERTUS (3)

**RÉSUMÉ :** Dans le numéro du 28 juin 2003 du *British Medical Journal*, une recherche basée sur diverses méta-analyses de l'efficacité et de la sécurité de la réduction de quatre facteurs de risque cardio-vasculaire (cholestérolémie, pression artérielle, agrégation plaquettaire, homocystéine) aboutit à la conclusion qu'une intervention pharmacologique combinée devrait entraîner une réduction d'environ 88 % des accidents ischémiques coronariens et de 80 % des accidents ischémiques cérébraux chez les sujets à risque, sans entraîner d'effets indésirables notables. Au vu de cette analyse, un nouveau paradigme est proposé pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. La nouvelle stratégie consisterait en la prescription systématique chez les individus avec manifestation clinique d'athérosclérose, les patients diabétiques ou chez tous les sujets âgés d'au moins 55 ans d'une combinaison de 6 médicaments à dose fixe, quels que soient les facteurs de risque initiaux... Cette combinaison pharmacologique, dénommée "polypill", comprendrait une statine, trois anti-hypertenseurs (chacun à la moitié de la dose standard), de l'aspirine (75 mg/jour) et de l'acide folique (0,8 mg/jour). Nous discutons les pros et contras de ce nouveau paradigme tout en rappelant que l'efficacité de la "polypill" reste à démontrer dans un grand essai clinique contrôlé de même que sa supériorité par rapport à une approche classique de prévention cardio-vasculaire basée sur la correction optimale de chaque facteur de risque grâce à une titration posologique individuelle.

**HOW TO PREVENT ... CARDIOVASCULAR DISEASES USING A COMBINED PHARMACOTHERAPY : IS THERE ANY PLACE FOR A POLYPILL ?**

**SUMMARY :** In the June 28, 2003 issue of the *British Medical Journal*, an extensive literature survey based on various large meta-analyses of the efficacy and safety of the reduction of four cardiovascular risk factors (cholesterol, arterial blood pressure, platelet aggregation, homocysteine) leads to the conclusion that a combined pharmacological intervention should reduce ischaemic heart disease events by 88 % and strokes by 80 % in at risk individuals. Therefore, a new paradigm is proposed for the prevention of cardiovascular diseases. This new strategy would consist in the systematic prescription to people with a history of heart attack or stroke, those with any form of obliterative atherosclerotic vascular disease or diabetes, and everyone aged 55 and older of a fixed combination of 6 pharmacological agents independently of initial risk factor profile.... Such pharmacological formulation, called "polypill", should contain a statin, three blood pressure lowering drugs (each at half standard dose), aspirin (75 mg/day) and folic acid (0.8 mg/day). We discuss the pros and cons of this new paradigm. However, the efficacy of such "polypill" remains to be demonstrated in a large controlled clinical trial as well as its superiority as compared to a classical approach of cardiovascular prevention based upon the individual optimal correction of each risk factor thanks a dose titration of each pharmacological compound.

**KEYWORDS :** *Cardiovascular disease - Cholesterol - Compliance - Evidence-based medicine - Hypertension - Prevention - Polypill*

### INTRODUCTION

Trois numéros spéciaux de la Revue Médicale de Liège ont été consacrés récemment (avril, mai, juin 2003) à la médecine préventive "dans tous ses états" (1). De nombreuses thématiques y ont été abordées, tout en réservant une place particulière à la prévention des maladies cardio-vasculaires et à celle des cancers, les deux causes les plus fréquentes de décès dans notre population. Jacques Poncin dans le journal "Le Soir" du 26 juin 2003 (2) a fait référence à l'éditorial introduisant ces 3 numéros spéciaux de la revue (1) à propos d'une série d'articles parus dans le numéro daté du 28 juin 2003 du *British Medical Journal* concernant une nouvelle stratégie de prévention cardio-vasculaire. En se basant sur les preuves apportées par la médecine factuelle, une nouvelle approche, à la fois simple,

efficace et sûre, est proposée faisant appel à une combinaison médicamenteuse comportant une statine, une triple association anti-hypertensive (chacun de ces trois médicaments à la moitié de la dose usuelle), de l'acide folique et de l'aspirine (3). Selon les auteurs, cette stratégie, appelée "polypill", permettrait de prévenir 88 % des infarctus du myocarde et 80 % des thromboses cérébrales. Environ un individu traité sur 3 bénéficierait directement de l'intervention pharmacologique, chacun gagnant en moyenne 11 à 12 années de vie sans accidents cardio-vasculaires ! Au vu de leur analyse, les auteurs concluent que la stratégie "polypill" devrait être utilisée systématiquement chez tous les sujets ayant une maladie cardio-vasculaire connue ainsi que chez tout sujet âgé de plus de 55 ans. Sa large utilisation permettrait d'avoir un impact considérable dans la prévention des maladies cardio-vasculaires dans les pays d'occident, pays où celles-ci sont la première cause de morbi-mortalité (3). Dans l'éditorial accompagnant cette série d'articles du "*British Medical Journal*" (4), la proposition est faite d'étendre cette stratégie aux pays en voie de développement où la probléma-

(1) Professeur, Chef de Service, Services de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

(2) Professeur Émérite, Université de Liège, Président de l'International Diabetes Federation.

(3) Professeur Émérite, Université de Liège

tique des maladies cardio-vasculaires prend une dimension de plus en plus considérable, supplantant progressivement les maladies infectieuses ou celles liées à la dénutrition.

Au vu du retentissement majeur qu'a déjà eu et qu'aura certainement encore ce nouveau paradigme dans le monde médical (4) et dans le grand public (2), il nous a paru intéressant de discuter plus avant les pros et contras de cette stratégie "polypill" en prévention cardio-vasculaire. Cet article inaugure ainsi la nouvelle rubrique consacrée à la prévention que nous avons annoncée à nos lecteurs dans notre éditorial du mois de juillet-août 2003 (1).

### NOUVEAU PARADIGME ET COMPOSITION DE LA "POLYPILL"

Plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire ont été identifiés dans des études d'observation épidémiologiques et des essais d'intervention visant à corriger lesdits facteurs ont démontré la possibilité d'améliorer significativement le pronostic cardio-vasculaire des sujets traités par comparaison à ceux recevant un placebo. Dans l'approche de prévention recommandée classiquement, que ce soit par la "Task Force" européenne contre l'athérosclérose (5), par le "Belgian Lipid Club" (6), par les "Joint British Societies" (7) ou par le "National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III" américain (8), il est proposé de repérer les sujets à risque cardio-vasculaire (9) et de traiter individuellement chaque facteur de risque, en considérant chaque fois des seuils d'intervention et en se fixant des objectifs thérapeutiques (par exemple abaisser le taux de cholestérol LDL en dessous de 115 mg/dl, voire 100 mg/dl). Cette stratégie peut cependant poser problème au vu de la relation de continuum qui existe entre la plupart des facteurs de risque (cholestérolémie, pression artérielle, ...) et l'incidence de complications cardio-vasculaires, ce qui complique tant le choix du niveau de l'intervention que celui de l'objectif final à atteindre (10).

Dans la nouvelle stratégie faisant appel à la "polypill", l'approche est radicalement différente puisqu'il est recommandé de traiter systématiquement tous les sujets à risque par une combinaison médicamenteuse fixe, indépendamment des facteurs de risque individuels et sans se fixer de cibles précises à atteindre (3) (fig. 1). La formulation proposée pour la "polypill" est sensée contenir les principaux médicaments qui ont démontré leur efficacité pour prévenir les complications cardio-vasculaires, sans occasionner d'effets indésirables notables

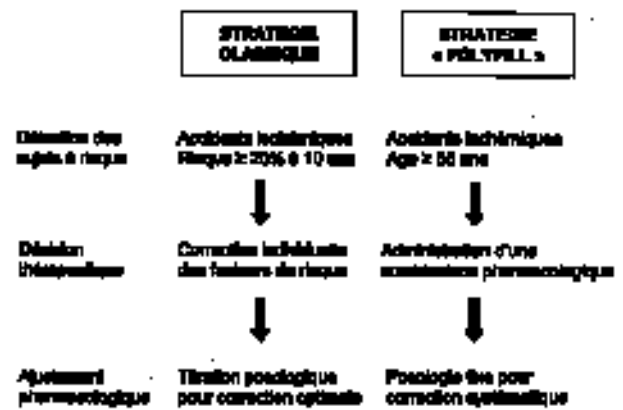


Fig. 1. Comparaison des approches de prévention cardio-vasculaire faisant appel à une stratégie classique et à une stratégie basée sur la "polypill" : un nouveau paradigme.

et sans entraîner de surcoût excessif. Ainsi, selon Wald et Law (3), la "polypill" devrait comprendre : 1) un médicament hypocholestérolémiant de la classe des statines, par exemple de la simvastatine 40 mg/jour ou de l'atorvastatine 10 mg/jour; 2) trois agents anti-hypertenseurs, chacun à posologie moitié moindre de la dose usuelle, par exemple un diurétique thiazidique, un bêta-bloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC); 3) de l'acide acétylsalicylique (aspirine) à la dose de 75 mg/jour; et 4) de l'acide folique à la dose de 0,8 mg/jour (fig. 2).

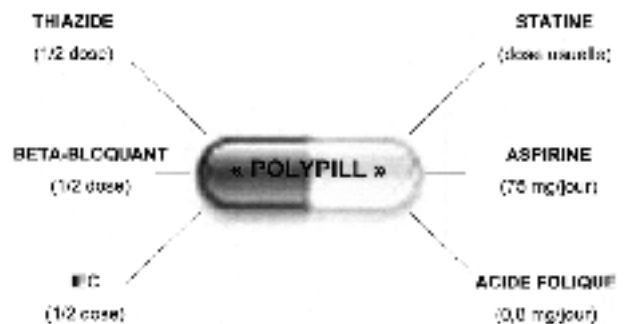


Fig. 2. Composition de la "polypill" proposée récemment par Wald et Law (3) pour la prévention systématique des complications cardio-vasculaires chez les sujets à risque.

### "POLYPILL" ET MÉDECINE FACTUELLE

Il convient de signaler d'emblée qu'aucun essai clinique prospectif n'a, jusqu'à présent, démontré l'efficacité de pareille stratégie à long terme, selon les exigences de la médecine dite factuelle. L'efficacité escomptée de la combinaison médicamenteuse de la "polypill" a été estimée quantitativement à partir de méta-analyses d'essais cliniques randomisés ou d'études de cohortes (3). Nous avons eu l'occasion de rappeler récemment l'importance prise par les méta-analyses dans la médecine factuelle, tout

en décrivant les grands principes, les avantages et les pièges éventuels de cet outil statistique devenu incontournable (11).

L'effet potentiel des statines a été évalué à partir d'une revue systématique de la littérature et de trois méta-analyses : la première comporte 164 essais cliniques à court terme analysant les effets de 6 statines sur la réduction de la concentration de cholestérol LDL par comparaison à un placebo; la deuxième comporte 58 essais randomisés étudiant les effets d'une diminution de la cholestérolémie, par quelque moyen que ce soit, sur les accidents ischémiques coronariens; enfin, la troisième analyse prend en compte 9 études de cohorte et les 58 mêmes essais randomisés pour ce qui concerne les effets sur les accidents thrombotiques cérébraux (12).

L'effet potentiel des anti-hypertenseurs a été estimé par une méta-analyse de 354 essais cliniques randomisés, menés en double aveugle *versus* placebo, testant l'efficacité de diurétiques thiazidiques, de bêta-bloquants, d'IEC, d'antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine et d'inhibiteurs calciques à doses fixes, en monothérapie ou en combinaison (50 essais testant une association médicamenteuse) (13). Au total, cette méta-analyse comporte 40.000 patients traités et 16.000 patients sous placebo.

L'efficacité escomptée de l'aspirine a été évaluée, notamment à partir de deux vastes méta-analyses (14, 15), avec une recherche bibliographique exhaustive complémentaire (3) pour ce qui concerne l'effet protecteur sur les accidents thrombotiques cérébraux. Cette analyse a permis de retenir comme dose efficace, avec le moins d'effets indésirables, la dose de 75 mg/jour et ce, pour différentes catégories de patients (14), y compris des patients à haut risque cardio-vasculaire (15).

Enfin, l'efficacité de l'acide folique a été estimée, d'une part, à partir des données d'une méta-analyse démontrant une relation de causalité entre l'hyperhomocystéinémie et les mala-

dies cardio-vasculaires (16), d'autre part, à partir de méta-analyses ou d'essais cliniques randomisés démontrant l'efficacité de suppléments d'acide folique pour abaisser les taux d'homocystéine (17,18). Il faut noter ici, que contrairement aux autres composants de la "polypill", on ne dispose pas dans la littérature de données démontrant de façon péremptoire qu'un supplément en acide folique permette de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire. La dose de 0,8 mg d'acide folique a été sélectionnée comme étant la dose minimale qui donne la réduction maximale des concentrations plasmatiques d'homocystéine (3).

### EFFICACITÉ ESCOMPTÉE DE LA "POLYPILL"

L'efficacité globale de la "polypill" a été estimée, par calcul mathématique, à partir de l'efficacité présumée de chacun de ses composants (tableau I). Le résultat final escompté du changement simultané des 4 facteurs de risque (cholestérolémie, pression artérielle, agrégation plaquettaire, homocystéine) a été calculé en multipliant les risques relatifs associés aux changements de chacun d'entre eux. Ce calcul part du principe que la réduction d'un facteur de risque a un effet proportionnel sur le risque cardio-vasculaire global similaire quel que soit le niveau des autres facteurs de risque, ce qui a été démontré dans des études de cohorte et dans des essais cliniques randomisés, comme la Heart Protection Study (19).

L'analyse de l'ensemble des interventions visant à abaisser la cholestérolémie aboutit à la conclusion que les statines, aux doses usuelles, diminuent la concentration de cholestérol LDL de 1,8 mmol/l en moyenne (soit 70 mg/dl), ce qui entraîne une réduction du risque d'accidents coronariens de 60 % environ et d'accidents thrombotiques cérébraux de 17 % (12).

L'analyse des essais cliniques évaluant l'effet des anti-hypertenseurs conclut que la combinaison de faibles doses d'anti-hypertenseurs permet

TABLEAU I. EFFETS DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DE LA "POLYPILL" ET DE LEUR COMBINAISON SUR LES RISQUES D'ACCIDENTS ISCHÉMIQUES CORONARIENS ET D'ACCIDENTS ISCHÉMIQUES CÉRÉBRAUX APRÈS 2 ANNÉES DE TRAITEMENT CHEZ DES SUJETS ÂGÉS DE 55 À 64 ANS (ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 3). IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Facteur de risque	Agent	Réduction du facteur de risque	% de réduction du risque (IC 95%)	
			Accidents cardiaques	Accidents cérébraux
Cholestérol LDL	Statine (dose usuelle)	1,8 mmol/l (70 mg/dl) réduction du cholestérol LDL	61 (51 à 71)	17 (9 à 25)
Pression artérielle	3 classes d'anti-hypertenseurs (chacun à 1/2 dose standard)	11 mmHg de pression artérielle diastolique	46 (39 à 53)	63 (55 à 70)
Homocystéine	Acide folique (0,8 mg/jour)	3 µmol/l	16 (11 à 20)	24 (15 à 33)
Fonction plaquettaire	Aspirine (75 mg/jour)	Non quantifié	32 (23 à 40)	16 (7 à 25)
Stratégie globale	Tous	Effet combiné	88 (84 à 91)	80 (71 à 87)

d'augmenter l'efficacité, tout en réduisant les effets indésirables. Chez des patients avec antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et une pression artérielle moyenne de 150/90 mm Hg, 3 médicaments pris à la moitié de la dose usuelle permettent de diminuer la pression artérielle de 20 mm Hg pour la systolique et de 11 mm Hg pour la diastolique; ces diminutions entraînent une réduction du risque d'accidents thrombotiques cérébraux de 63 % et d'accidents coronariens de 46 % chez des sujets âgés de 60 à 69 ans (13).

Une méta-analyse de 15 essais randomisés, menés en double insu *versus* placebo, démontre que l'administration d'aspirine à faibles doses (50 à 125 mg/jour) est associée à une réduction des accidents coronariens de 32 % et des thromboses cérébrales de 16 % (3).

Enfin, l'effet maximal obtenu avec une dose quotidienne d'acide folique de 0,8 mg consiste en une réduction des taux d'homocystéine de 3  $\mu\text{mol/l}$  (soit environ 25 %) (17,18), ce qui devrait permettre de réduire l'incidence des accidents ischémiques cardiaques d'environ 16 % et celle des accidents cérébraux d'environ 24 % (16).

Ainsi, comme l'indique le tableau I, la combinaison des différentes interventions pharmacologiques sur les 4 facteurs de risque aboutit à une réduction totale de 88 % (intervalle de confiance à 95 % : 84-91 %) des accidents ischémiques cardiaques et une diminution globale de 80 % (intervalle de confiance à 95 % : 71-87 %) des accidents ischémiques cérébraux. Il a été calculé qu'un tiers des sujets âgés de plus de 55 ans bénéficieraient de la "polypill" et une analyse recourant à un simple modèle de Markov a montré que chacun d'eux gagnerait en moyenne 11 années de vie libre de tout événement ischémique cardiaque ou cérébral (ce chiffre augmente même jusqu'à 20 années pour la tranche d'âge entre 55 et 64 ans, mais le gain est substantiel quelle que soit la tranche d'âge).

Des 6 composants de la "polypill", c'est la statine qui exerce, de loin, l'effet protecteur le plus important sur le plan coronarien. Ainsi, si 100 sujets présentent un accident ischémique sans intervention, la statine seule en protège 61; des 39 sujets restants, 46 % sont protégés par la combinaison anti-hypertensive; des 21 sujets restants, 16 % sont protégés par l'acide folique; et des 18 sujets restants, 34 % sont protégés par l'aspirine, si bien que finalement seulement 12 sujets feront un accident (ce qui donne bien une protection globale de 88 % vis-à-vis des accidents coronariens avec la combinaison médicamenteuse). Par comparaison aux réductions de

88 % pour les accidents coronariens et de 80 % pour les accidents cérébraux offertes par les 6 composants de la "polypill", les réductions seraient respectivement de 85 et 73 % avec 2 au lieu de 3 anti-hypertenseurs, de 86 et 74 % en supprimant uniquement l'acide folique et de 83 et 77 % en se privant de la seule aspirine. Ainsi, si l'aspirine permet de réduire de 32 % les accidents coronariens lorsqu'elle est utilisée seule (tableau I), elle ne prévient plus que 5 % d'accidents additionnels lorsqu'elle est ajoutée aux autres composants de la combinaison pharmacologique proposée (3). Cet effet dégressif est, bien entendu, inévitable sinon on pourrait arriver à l'absurdité théorique d'une protection supérieure à 100 % grâce à une combinaison médicamenteuse judicieusement sélectionnée !

### SÉCURITÉ ESCOMPTÉE DE LA "POLYPILL"

Les médicaments faisant partie de la "polypill" sont utilisés depuis une vingtaine d'années ou plus et leur sécurité à long terme est établie. Ceci est évidemment primordial pour une stratégie de prévention qui, par définition, doit être considérée au long cours. Par ailleurs, aux doses préconisées, les différents composants de la "polypill" sont remarquablement bien tolérés puisque seulement 8 à 15 % d'effets indésirables sont susceptibles d'être observés. Une des façons de réduire les effets indésirables de 15 à 8 % serait de remplacer l'IEC par un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 parmi les 3 médicaments anti-hypertenseurs sélectionnés, changement qui s'accompagnerait cependant d'un coût financier supérieur. Finalement, de tous les composants, c'est l'aspirine qui se révèle être la plus dangereuse, essentiellement en raison du risque hémorragique (gastrique et cérébral). La statine est le plus souvent remarquablement tolérée (les cas de myopathie sont, à vrai dire, exceptionnels). Quant à l'acide folique, il ne pose pas de problème particulier de tolérance à la dose utilisée.

### FAISABILITÉ DE LA "POLYPILL"

La combinaison de plusieurs médicaments dans une même préparation peut poser un problème technique de pharmacie galénique. Il convient, en effet, de s'assurer que chaque ingrédient garde ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans la combinaison proposée. Il est évident que plus le nombre de composants est élevé, plus le risque d'interférences, voire d'incompatibilités, augmente. Or, il est à prévoir que les progrès de la médecine factuelle conduiront à individualiser

d'autres facteurs de risque à l'avenir et donc d'autres possibilités d'intervention pharmacologique. Cette évolution ne fera donc qu'augmenter le nombre potentiel de médicaments à incorporer dans cette fameuse "polypill" miracle, ce qui devrait finir par poser de réels problèmes de faisabilité d'un point de vue pharmaceutique. Ce problème n'est cependant pas insoluble si l'on accepte de ne pas se braquer sur la prise d'une seule pilule ou gélule par jour, mais de répartir judicieusement les différents composants dans deux, voire trois formulations composites appropriées. Toutefois, cette alternative s'écarterait quelque peu du concept particulièrement attractif d'une seule pilule quotidienne.

### **OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE AVEC LA "POLYPILL"**

Ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le discuter dans la revue, la non-observance thérapeutique représente un problème majeur dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (22). Ceci est d'autant plus vrai que le sujet, souvent asymptomatique, est sollicité pour adhérer à diverses mesures hygiéno-diététiques plus ou moins contraignantes et, en plus, doit s'astreindre à prendre quotidiennement plusieurs médicaments s'il veut combattre chaque facteur de risque, par ailleurs souvent associés chez un même individu. Dans un ouvrage sorti de presse tout récemment (23), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) analyse les divers aspects de l'adhésion au long cours aux prescriptions thérapeutiques. L'OMS rapporte que, dans les maladies chroniques, l'observance thérapeutique n'est atteinte que chez à peine 50 % des patients concernés et que ce pourcentage est encore bien inférieur dans les pays en développement. Plus encore, les experts de l'OMS estiment qu'une amélioration de l'observance thérapeutique pourrait avoir sur la santé publique un impact supérieur à n'importe quelle innovation thérapeutique. Dans certaines maladies chroniques, tel le diabète de type 2, le nombre de médicaments prescrits et la multiplication des prises journalières sont des facteurs bien identifiés de non-observance. Dans cette perspective, il est évident qu'une "polypill" serait la bienvenue et contribuerait très certainement à populariser sa prescription par les médecins, souvent réticents à instaurer une polypharmacopée, et faciliter sa prise quotidienne par des sujets à risque, mais pas toujours très assidus.

### **COÛT D'UNE STRATÉGIE "POLYPILL" CHEZ TOUS LES SUJETS À RISQUE**

Les médicaments proposés pour faire partie de la "polypill" sont relativement peu onéreux. C'est le cas de l'acide folique 0,8 mg/jour ou de l'aspirine 75 mg/jour. En ce qui concerne la statine, certaines sont maintenant hors brevet ce qui a contribué à diminuer considérablement leur coût (simvastatine et bientôt pravastatine). Enfin, les médicaments anti-hypertenseurs proposés comprennent, à faibles doses, un diurétique thiazidique, un bêta-bloquant et un IEC (arrivé ou arrivant également hors brevet). Si l'on compare le coût quotidien de pareille combinaison au rendement escompté (un individu sur 3 bénéficiant de l'intervention), il ne fait aucun doute que semblable stratégie se défend d'un point de vue pharmaco-économique.

### **POPULATION CIBLE POUR LA "POLYPILL"**

Qui devrait bénéficier en priorité de la "polypill" ? Incontestablement, les sujets ayant déjà fait la preuve de l'existence d'une athérosclérose compliquée. En effet, chez les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de thrombose cérébrale, la mortalité cardio-vasculaire est d'environ 5 % par année de vie (soit environ 50 % à 10 ans). Pour pratiquement la moitié, les décès cardio-vasculaires surviennent chez des individus ayant déjà présenté un accident antérieurement. Des sujets avec athérosclérose apparemment moins grave, comme ceux avec angor, accident ischémique transitoire ou artériopathie des membres inférieurs, devraient également bénéficier de cette combinaison médicamenteuse (3).

C'est également le cas des patients diabétiques, surtout de type 2, connus pour être à très haut risque cardio-vasculaire (24) et chez lesquels une approche globale de prévention faisant appel individuellement à la plupart des composants préconisés dans la "polypill" a montré récemment, dans l'étude STENO-II, la possibilité de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire d'environ 50 % (25).

Enfin, parmi les sujets indemnes de toute pathologie connue, le facteur prédictif le plus discriminant est l'âge. Puisque 96 % des décès par maladies ischémiques cardiaques ou cérébrales surviennent chez des individus âgés de 55 ans et plus, il est proposé de réserver la "polypill" à cette tranche d'âge. Selon les promoteurs (3), tenter d'ajuster pour le sexe, le tabagisme ou une combinaison de différents facteurs de risque apporte plus de complexité que de réelle efficacité dans la sélection des sujets à traiter en prio-

rité. Enfin, il ne paraît pas nécessaire de contrôler les 4 facteurs de risque (cholestérol, pression artérielle, homocystéine, agrégation plaquettaire) avant d'instaurer une éventuelle intervention puisque l'efficacité de celle-ci semble indépendante du niveau initial du facteur de risque, ainsi que l'a encore confirmé la "Heart Protection Study" (19). De même, il n'est pas recommandé de vérifier les effets du traitement puisque les fluctuations intra-individuelles tendent à masquer les variations interindividuelles en ce qui concerne les effets systématiques de ces interventions (3). Ce point reste cependant controversé ainsi que nous avons eu l'occasion de le discuter récemment en ce qui concerne le traitement préventif par statine (21).

#### **NOUVEAU PARADIGME : "POLYPILL" PLUTÔT QUE CIBLER INDIVIDUELLEMENT CHAQUE FACTEUR DE RISQUE ?**

Le vrai débat dans le nouveau paradigme soulevé par l'approche "polypill" est de savoir s'il convient d'utiliser une même association fixe chez tous les sujets à risque, comme le prônent Wald et Law (3), ou s'il est préférable d'individualiser la prise en charge comme le recommandent toutes les "guidelines" actuelles (5-8) (fig. 1). Un inconvénient de la "polypill" réside, en effet, dans la difficulté de titration individuelle de chaque composant, si nécessaire. Cet inconvénient a d'ailleurs été longtemps mis en avant pour limiter, voire éviter, l'utilisation d'associations médicamenteuses fixes, par exemple dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle ou du diabète de type 2. Dans le cas particulier de la "polypill" proposée, ce problème ne semble pas se poser selon les promoteurs puisque ceux-ci ne prônent pas de titration individuelle, mais l'utilisation d'une combinaison fixe quel que soit le niveau de risque de départ et le niveau atteint avec la combinaison. Si cette façon de faire peut se défendre au vu de certaines données de la littérature, support de la médecine factuelle, le débat est cependant loin d'être clos. Ainsi, dans le domaine de l'hypertension, certaines études comme l'étude "Hypertension Optimal Treatment" (HOT) (20), ont démontré une protection supérieure lorsque l'on parvenait à abaisser la pression artérielle diastolique au-dessous de 80 mmHg au lieu de 90 mmHg, au moins dans certaines populations à risque comme les patients diabétiques. De même, en ce qui concerne le traitement de l'hypercholestérolémie, le concept "the lower, the better" garde ses partisans et est actuellement testé dans plusieurs grands essais prospectifs contrôlés comparant deux doses d'une même

statine ou deux statines de puissances différentes (21). La démonstration du non-intérêt d'une titration posologique, au moins chez certains sujets à risque, reste donc à démontrer.

#### **CONCLUSIONS**

Le nouveau paradigme d'une prévention cardio-vasculaire par une combinaison médicamenteuse fixe de type "polypill" chez tous les sujets à risque a certainement le mérite d'ouvrir un débat passionnant qui ne manquera pas d'être passionné, voire passionnel. Dans le mois qui a suivi la publication, le site du British Medical Journal (26) a mis à la disposition de ses lecteurs 77 lettres à l'éditeur relatives à cet article et 19 lettres relatives à l'éditorial de Rogers qui l'accompagnait ! Les commentaires, basés sur des considérations très diverses et parfois peu rationnelles, varient de l'éloge à la critique très négative.

Quoi qu'il en soit, il faut dire que le travail d'analyse de Wald et Law a été conçu de façon minutieuse et que les résultats de leurs calculs sont spectaculaires avec un titre particulièrement attractif "Strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %". Si l'approche "polypill" offre d'incontestables avantages à l'échelle d'une population (par exemple, tous les sujets âgés de 55 ans et plus), elle risque de pécher par défaut dans un sous-groupe de patients à risque particulièrement élevé. Ainsi, le "SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) project group" européen (27) vient d'insister sur l'intérêt d'une évaluation du risque individuel de maladie cardio-vasculaire fatale à 10 ans dans le but d'optimiser la prise en charge des individus âgés de 45 à 64 ans dans la population générale indemne de coronaropathie. Cette nouvelle façon d'évaluer le risque individuel a été intégré dans les nouvelles recommandations européennes de prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique émises par le 3<sup>ème</sup> "Joint Task Force" et publiées tout récemment (28).

Même si les auteurs de l'article du "British Medical Journal" fondent leur réflexion sur des arguments apportés par la médecine factuelle, il reste, à notre sens, bien des zones d'ombre qui ne permettent sans doute pas une généralisation de cette approche telle qu'ils la recommandent d'emblée. Il est important de rappeler que cette stratégie n'a pas été validée dans un essai clinique contrôlé, mais qu'elle découle d'une analyse mathématique fondée sur diverses méta-analyses évaluant chacune les effets de prévention obtenus pour la correction de 4 facteurs de risque, la cholestérolémie, la pression artérielle, l'agrégation plaquettaire et l'homocys-

téine. Il n'existe aucune preuve que cette stratégie de combinaison fixe donnera de meilleurs résultats qu'une stratégie plus classique où les facteurs de risque principaux seront traités individuellement en faisant éventuellement appel à une titration pour obtenir les valeurs cibles les plus basses possibles. Seul un grand essai clinique contrôlé permettrait d'apporter éventuellement les preuves irréfutables en soutien de ce type de nouvelle stratégie de prévention cardiovasculaire. La "polypill" a peut-être un avenir, mais le chemin pourrait encore être long avant que son utilisation ne soit popularisée.

## RÉFÉRENCES

- Kulbertus H, Scheen AJ.— Editorial. Numéro à thème et numéro d'été. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 453-454.
- Poncin J.— Vivre onze ans de plus avant l'infarctus. *Le Soir*, 26 juin 2003.
- Wald NJ, Law MR.— A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ*, 2003, **326**, 1419-1423.
- Rodgers A.— A cure for cardiovascular disease ? Combination treatment has enormous potential, especially in developing countries. *BMJ*, 2003, **326**, 1407-1408.
- Task Force Report.— Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*, 1998, **19**, 1434-1503.
- Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
- British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association.— Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice : summary. *BMJ*, 2000, **320**, 705-708.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.— Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
- Scheen AJ, Rorive G, Kulbertus H.— Comment j'explore ... le risque coronarien individuel extrapolé à 10 ans. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 118-121.
- Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 41-46.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE.— Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ*, 2003, **326**, 1427-1431.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration.— Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994, **308**, 81-105.
- Antithrombotic Trialists' collaboration.— Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, **324**, 71-86.
- Wald DS, Law M, Morris JK.— Homocysteine and cardiovascular disease : evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, **325**, 1202-1206.
- Homocysteine Lowering Trialists Collaboration.— Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements : meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 1998, **316**, 894-898.
- Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al.— Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 695-700.
- Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.— Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
- Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
- World Health Organization.— *Adherence to long-term therapies : Evidence for action*. OMS, Genève, Suisse, 2003, 196 pages.
- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-27.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
- <http://bmj.com>. Site du British Medical Journal consulté le 28 juillet 2003.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al on behalf of the SCORE project group.— Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 987-1003.
- DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.