

PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE : la «polypill», une solution pour vaincre l'inertie clinique et le manque d'observance ?

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

RÉSUMÉ : Le concept de la «polypill» pour la prévention des maladies cardio-vasculaires a été mis en exergue en 2003 dans le *British Medical Journal*. Une analyse modélisée des données de la médecine factuelle suggérait que la prescription d'une combinaison de six médicaments – une statine, trois anti-hypertenseurs à faibles doses, de l'aspirine et de l'acide folique – permettrait de réduire d'environ 80 % les accidents coronariens et cérébro-vasculaires, sans entraîner de manifestations indésirables notables et avec un rapport coût-efficacité favorable. Le présent article vise à faire le point, quelques années plus tard, sur les avancées concernant ce nouveau paradigme en prévention cardio-vasculaire. Nous envisagerons successivement les progrès conceptuels concernant la «polypill» depuis 2003, les résultats d'un premier essai clinique contrôlé, la faisabilité pharmaceutique dans une perspective de routine clinique et les impacts pharmaco-économiques possibles d'une telle stratégie. La «polypill» pourrait offrir une solution pour limiter l'inertie clinique du médecin et remédier au manque d'observance du patient, deux fléaux dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire.

MOTS-CLÉ : *Observance - Inertie - Médecine factuelle - Polypharmacie - Polypill - Prévention cardio-vasculaire*

CARDIOVASCULAR PREVENTION : COULD THE POLYPILL REDUCE THE RISK OF CLINICAL INERTIA AND POOR COMPLIANCE ?

SUMMARY : The concept of “polypill” for cardiovascular prevention was introduced in 2003 in a landmark paper of the *British Medical Journal*. A model based on results provided by evidence-based medicine suggested that a «polypill», that contains a statin, three blood pressure lowering drugs (each at half standard dose), aspirin and folic acid, would result in an 80 % reduction in the incidence of coronary and cerebrovascular events, while being associated with a good tolerance profile and offering a favourable cost-effectiveness ratio. The present paper aims at presenting the new advances dealing with this new paradigm in cardiovascular prevention. We will present the progresses of the “polypill” concept since 2003, the results of a first controlled clinical trial, the pharmaceutical feasibility for routine clinical use and the potential pharmaco-economical impacts of such a strategy. The “polypill” may offer a solution to avoid physician’s clinical inertia and reduce patients’s lack of compliance, two drawbacks in the field of cardiovascular prevention.

KEYWORDS : *Cardiovascular prevention - Compliance - Evidence-based medicine - Inertia - Polypharmacy - Polypill*

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires (CV) demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés et sont de plus en plus prévalentes dans les pays émergents. Il est donc important de dépister au mieux les individus à risque pour leur proposer une stratégie de prévention adaptée, aussi précoce et efficace que possible (1). Plusieurs facteurs de risque CV ont été individualisés, dont la majorité sont modifiables (2). De très nombreuses études ont montré que la correction d'un facteur de risque modifiable est capable de réduire, de façon substantielle, l'incidence des complications CV. Ceci a bien été démontré, notamment, pour l'hypercholestérolémie ou l'hypertension artérielle (2). Par ailleurs, l'agrégation plaquettaire est exacerbée en présence d'autres facteurs de risque et l'efficacité des traitements antiagrégants plaquettaires, notamment l'aspirine, a été démontrée dans de nombreux essais cliniques contrôlés (3).

Comme les facteurs de risque coexistent souvent chez un même patient et comme il a bien été démontré que la coexistence de plusieurs facteurs de risque, même peu prononcés, amplifie fortement le risque CV global (1), on peut espérer qu'une prise en charge combinée de plusieurs facteurs de risque soit susceptible d'améliorer considérablement le pronostic du patient (2). Ceci a été bien montré dans la population diabétique de type 2, connue pour son haut risque CV. Ainsi, dans l'étude danoise STENO-2, une prise en charge intensive multi-risques a permis de réduire de 59 % l'incidence des complications CV et de 57 % la mortalité CV par comparaison à un groupe témoin de patients diabétiques traités de façon standard (4). Hélas, dans la pratique quotidienne, force est de reconnaître que de nombreux patients diabétiques n'atteignent pas les cibles, à la fois par manque d'intensification du traitement et par défaut d'observance thérapeutique (5). Nous avons déjà discuté le fait que la non-observance vis-à-vis des traitements prescrits pose un problème majeur dans la prévention des maladies CV (6). De plus, les observations en pratique clinique démontrent clairement que de nombreux patients ne bénéficient pas d'une protection pharmacologique optimale en dépit du fait qu'ils sont indéniablement à haut risque.

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

(2) Professeur Emérite, Université de Liège.

Ainsi, la comparaison des résultats obtenus dans les trois enquêtes EURO-ASPIRE, menées chez des patients coronariens avérés, a montré que des facteurs de risque classiques comme une pression artérielle élevée ou un tabagisme actif n'ont pas diminué entre 1995-6 et 2006-7, que certains facteurs de risque sont en augmentation, comme l'obésité et le diabète de type 2, et que seule l'hypercholestérolémie a régressé de façon substantielle avec l'avènement des statines (7). Dans ce contexte, il est logique d'envisager que le recours à une «polypill» pourrait contribuer, d'une part, à réduire l'inertie clinique ambiante et, d'autre part, à limiter le défaut d'observance au long cours.

Le concept d'une «polypill» pour la prévention CV a été popularisé en 2003 dans un numéro remarquable du British Medical Journal comprenant plusieurs articles sur ce thème dont un article de synthèse qui a fait sensation à l'époque (8). Nous en avons résumé le message essentiel dans cette revue (9). En se basant sur les preuves apportées par la médecine factuelle, une nouvelle approche, à la fois simple, efficace et sûre, a été suggérée faisant appel à une combinaison médicamenteuse comportant une statine, une triple association anti-hypertensive à faible dose, de l'acide acétylsalicylique et de l'acide folique. Selon les auteurs, cette stratégie, appelée «polypill», permettrait de prévenir au moins 80 % des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (8). Cette prévision est en accord avec les conclusions de l'étude INTERHEART, également analysée précédemment dans cette revue (10), qui avait montré que 9 facteurs de risque CV (6 délétères et 3 protecteurs) étaient capables d'expliquer 90% des infarctus du myocarde.

Le but du présent article est de rappeler brièvement les observations en faveur du concept de «polypill» puis de présenter les éléments concrets récents, en termes à la fois de résultats d'essais cliniques, d'applicabilité en routine clinique et de perspectives pharmaco-économiques. Nous concluons en replaçant la problématique de cette «polypill» dans le cadre général de ce numéro consacré à l'inertie et l'observance thérapeutiques.

BREF RAPPEL DU CONCEPT DE «POLYPILL» EN 2003

Les arguments en faveur du concept de la «polypill» se sont fondés sur une analyse exhaustive de la littérature à propos des données de médecine factuelle dans le domaine des maladies CV (9). La formulation proposée pour

la «polypill» est sensée contenir les principaux médicaments qui ont démontré leur efficacité pour prévenir les complications CV, sans occasionner d'effets indésirables notables et sans entraîner de surcoût excessif. Ainsi, selon Wald et Law (8), la «polypill» devrait comprendre : 1) un médicament hypocholestérolémiant de la classe des statines (à relativement faible dose et pas trop onéreux, par exemple de la simvastatine 20-40 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.

Selon une modélisation, cette stratégie, appelée «polypill», permettrait de prévenir 88 % des infarctus du myocarde et 80 % des thromboses cérébrales. Environ un individu traité sur trois bénéficierait directement de l'intervention pharmacologique, chacun gagnant en moyenne 11 à 12 années de vie sans accidents CV ! Au vu de leur analyse, les auteurs concluent que la «polypill» devrait être prescrite systématiquement chez tous les patients ayant une maladie CV connue, chez tous les sujets à haut risque en prévention primaire et même chez tout sujet âgé de plus de 55 ans (8) ! Sa large utilisation permettrait d'avoir un impact considérable dans la prévention des maladies CV dans les pays occidentaux, pays où celles-ci représentent toujours la première cause de morbi-mortalité. La proposition a été également faite d'étendre cette stratégie aux pays en voie de développement où la problématique des maladies CV prend une dimension de plus en plus considérable, supplantant progressivement les maladies infectieuses ou celles liées à la dénutrition. En 2003, le concept de «polypill» était seulement le fruit d'une construction théorique (9), certes intéressante mais demandant de faire la démonstration de son efficacité et applicabilité en pratique clinique (11). Qu'en est-il maintenant sept années plus tard ?

OU EN EST LA SITUATION DE LA «POLYPILL» EN 2010 ?

La prévention CV requiert, outre les indispensables mesures hygiéno-diététiques, une approche pharmacologique chez les sujets à haut risque. Cette dernière impose le plus souvent une polypharmacie qui expose, cependant, à de multiples problèmes en routine clinique (12). Si la «polypill» peut offrir une solution, force est

de reconnaître que de nombreux obstacles doivent encore être surmontés (11). Malgré l'intérêt soulevé par le concept de la « polypill » en 2003, plusieurs années se sont écoulées durant lesquelles les avancées ont été minces, laissant même place à un certain scepticisme. Le concept de la « polypill » a été revisité récemment par Wald, l'auteur de l'article original de 2003 (13, 14).

DU CONCEPT AUX ESSAIS CLINIQUES

Si le concept de l'utilisation d'une « polypill » pour prévenir les maladies CV est attractif, encore faut-il le valider dans des essais cliniques contrôlés (15). Un premier essai clinique a été conduit dans 50 centres en Inde sur 2.053 patients, âgés de 45 à 80 ans, en bonne santé, n'ayant pas de problèmes CV, mais possédant des facteurs de risque comme une pression artérielle élevée ou un tabagisme (16). La « polypill » testée était fort proche de la pilule virtuelle envisagée en 2003 (8, 9). Elle contenait de faibles doses de trois médicaments contre l'hypertension (12,5 mg de thiazide, 50 mg d'aténolol, 5 mg de ramipril) ainsi que 20 mg de simvastatine, comme hypocholestérolémiant, et 100 mg d'aspirine, comme antiagrégant. Le but de l'essai était de comparer l'efficacité de cette « polypill » ($n = 412$) sur les facteurs de risque CV avec celle de la prise de chacun des médicaments isolément ou dans le cadre de combinaisons diverses, mais incomplètes ($n = 200$ environ dans chaque groupe témoin). Un second objectif était de démontrer la faisabilité de la construction d'une telle « polypill » sur le plan pharmaceutique et d'en étudier la bonne tolérance en clinique. Par comparaison aux groupes ne recevant pas de médicaments antihypertenseurs, la « polypill » a abaissé la pression artérielle systolique de 7,4 mm Hg et la pression diastolique de 5,6 mm Hg. Cette diminution a été comparable à celle observée lorsque les 3 antihypertenseurs étaient administrés en même temps, mais de façon séparée, avec ou sans aspirine. La réduction de pression artérielle est plus importante avec 3 médicaments qu'avec 2 et plus forte avec 2 qu'avec un seul agent antihypertenseur. La prise de la « polypill » a entraîné une réduction significative du taux de cholestérol LDL de 0,70 mmol/L (27 mg/dl), un peu moins forte cependant que celle observée avec la simvastatine seule (0,83 mmol/L ou 32 mg/dl). La diminution de la fréquence cardiaque était comparable avec la « polypill » et avec l'aténolol seul ou avec toutes les combinaisons comprenant l'aténolol (-7 battements/min). Enfin, la réduction des taux urinaires de 11-déhydrothromboxane B2, comme marqueur de l'antiagrégation plaquettaire, a été comparable avec la « polypill » et avec l'aspirine

seule ou avec toutes les combinaisons comprenant l'aspirine. La tolérance de la « polypill » a été excellente et comparable à celle des autres traitements, sans mise en évidence de manifestations indésirables lorsqu'on augmentait le nombre de composants dans la polypill ». Cet essai clinique indien démontre donc la faisabilité pratique de la « polypill » virtuelle imaginée en 2003 (8, 9), en termes d'efficacité sur les facteurs de risque et de tolérance. Encore reste-t-il à démontrer maintenant qu'elle est capable de réduire l'incidence des maladies CV et si oui, dans quelle population et avec quelle rentabilité en fonction des caractéristiques des patients inclus dans l'essai. Les auteurs de l'article pensent que la combinaison des divers composants de leur « polypill » pourrait potentiellement diminuer de moitié les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde chez les personnes d'âge moyen. Cette approche pharmacologique ne doit cependant pas occulter l'importance primordiale des mesures hygiéno-diététiques, essentielles du point de vue de la santé publique. Dans l'éditorial qui accompagnait l'article original, C. Cannon, cardiologue à l'université de Harvard, a souligné l'espoir que cette pilule constitue, précisant que la « polypill », en conjonction avec des efforts pour améliorer le régime alimentaire et encourager l'exercice physique, pourra un jour réduire fortement le fardeau des maladies CV dans le monde (17).

D'autres essais cliniques sont en cours ou annoncés avec des combinaisons moins complètes, des tri- ou des quadri-thérapies (18). Une étude analysant les effets d'une « polypill » comprenant de l'aspirine, une statine et un IEC est annoncée par l'équipe du Professeur Fuster avec la collaboration d'un laboratoire espagnol. Une étude britannique menée par le Professeur Thom de l'Imperial College de Londres est en cours, avec le soutien du Wellcome Trust et de la British Heart Foundation. Elle est basée sur la combinaison de quatre composés (une statine, un IEC, un thiazide et de l'aspirine) dans une seule pilule appelée « Red Heart Pill ». Le coût de cette pilule pourrait ne pas dépasser 15 euros pour un traitement d'un an. Il faudra cependant attendre encore quelques années avant qu'il y ait suffisamment de données qui permettent d'obtenir l'approbation de cette « polypill » par les instances régulatrices du médicament. Par ailleurs, cette « polypill » devrait être considérée comme un ajout plutôt qu'un remplacement d'un changement de mode de vie incluant alimentation saine et activité physique régulière (17).

DES ESSAIS CLINIQUES À L'APPLICATION EN ROUTINE CLINIQUE

Ainsi, le concept abstrait de la « polypill » de 2003 a reçu les premières validations demandées dans un essai clinique (15) et offre assurément de belles perspectives (19). Au vu des constatations d'échec relatif faites dans la vie réelle, des données fournies par la médecine factuelle et des premiers résultats obtenus dans l'essai clinique indien, d'aucuns pensent qu'il est peut-être temps d'implémenter la « polypill » en pratique clinique (20, 21). Toutes les questions ne sont cependant pas encore résolues, loin s'en faut (22, 23).

Déjà dans l'analyse de Wald en 2003, il apparaissait que, parmi les composants de la dite « polypill », c'est la statine qui offre la part prépondérante de la protection CV (8,9). Or, il est proposé de recourir à une statine bon marché à une dose relativement faible, comme la simvastatine 20 mg. Les comparaisons des essais cliniques ont montré une relation dose-réponse avec la simvastatine entre 20 et 80 mg; par ailleurs, la simvastatine 20 mg n'offre pas la meilleure protection CV comparée à des statines plus puissantes comme l'atorvastatine ou la rosuvastatine. Dans une approche de modélisation faisant intervenir une forte (et non une faible) dose de statine dans la composition d'une « polypill », il a été montré, chez des patients en prévention secondaire, que des réductions très importantes des événements CV pouvaient être escomptées. Ainsi, chez les individus avec antécédents d'infarctus du myocarde, la réduction de décès par coronaropathie a été estimée à 93 %, avec un nombre de sujets à traiter pendant 5 ans pour éviter un décès évalué à 16 seulement (24). Dans ces conditions, on peut se poser la question du meilleur rôle à jouer par la statine dans ce type d'approche de prévention CV ou encore de la possibilité de ne traiter certains sujets que par une statine puissante plutôt que par une approche « polypill » plus complexe (25). C'est d'autant plus vrai qu'avant la disponibilité d'une « polypill » accessible en routine clinique, il conviendra d'abord de résoudre une série de problèmes pharmaceutiques afin, par exemple, d'éviter toute incompatibilité ou interférence entre les différents composants (22, 23).

LA « POLYPILL » DANS UNE PERSPECTIVE PHARMACO-ÉCONOMIQUE

Une analyse pharmaco-économique utilisant un modèle de Markov appliqué aux données *princeps* de l'article du British Medical Journal en 2003 a conclu que l'approche « polypill »

proposée était « coût-efficace » en fonction des critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (26). Une analyse de sensibilité révèle que cette conclusion est robuste, que ce soit en faisant varier l'efficacité de la thérapie ou le coût du traitement. Les auteurs concluent que les pays en voie de développement devraient encourager l'utilisation de ces médicaments relativement peu onéreux pour la prévention primaire et secondaire. Ce n'est d'ailleurs pas un hasard si le premier grand essai clinique visant à valider la « polypill » a été réalisé en Inde (16).

Le rapport coût-efficacité de l'approche « polypill » dépendra du risque de base de la population traitée et du coût de la thérapie. Il a été calculé que pour être coût-efficace chez des patients à haut risque (risque de maladie coronarienne supérieur à 20 % à 10 ans selon l'équation de Framingham), le coût annuel de la « polypill » ne devrait pas dépasser 302 euros pour les hommes de plus de 50 ans et 410 euros pour les hommes de plus de 60 ans. Si l'on veut traiter des populations avec un risque plus bas, évalué entre 10 et 20 %, le traitement devrait coûter 2 à 3 fois moins (27). Les auteurs de cette analyse estiment que le coût de la « polypill » sera critique en ce qui concerne son implémentation en routine clinique pour la prévention primaire des maladies CV.

Certains se posent la question de savoir si l'avènement d'une « polypill » représentera une opportunité ou au contraire une menace pour la santé publique (28). Tout dépendra sans doute de ses modalités d'utilisation. Certains n'hésitent pas, en effet, à considérer que la « polypill » pourrait représenter une alternative thérapeutique pour la prise en charge du syndrome cardiometabolique, dont on connaît la prévalence particulièrement élevée (25 à 50 % de la population adulte) (18). Or, l'hygiène de vie devrait plutôt être privilégiée dans ce contexte. Il faudra mettre tout en œuvre pour que cette approche pharmacologique de type « polypill », parce qu'attrayante et apparemment simple, n'hypothèque pas les efforts qui doivent être apportés de façon prioritaire pour favoriser les changements de style de vie (29).

LA « POLYPILL », UNE SOLUTION POUR RÉDUIRE L'INERTIE ET LA NON-OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUES ?

La prévention des maladies CV implique deux grandes stratégies : celle visant à toucher l'ensemble, ou au moins une large proportion, de la population, d'une part, celle dirigée plus spécifiquement vers un groupe cible estimé à parti-

culièrement haut risque, d'autre part (30). Ces deux approches ne doivent pas être concurrentes mais, à vrai dire, sont complémentaires. 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 CV et ce constat est valable aussi bien dans la population générale que chez les sujets à risque (6). Ceci est d'autant plus vrai que la personne, souvent asymptomatique, est sollicitée pour adhérer à diverses mesures hygiéno-diététiques plus ou moins contraignantes et, en plus, doit s'astreindre à prendre quotidiennement plusieurs médicaments si elle veut combattre chaque facteur de risque, par ailleurs souvent associés chez un même individu. Dans cette perspective, il est évident qu'une «poly-pill» serait la bienvenue et contribuerait très certainement à populariser sa prescription par les médecins, souvent réticents à instaurer une polypharmacopée, et à faciliter sa prise quotidienne par des sujets à risque, pas toujours très assidus *a fortiori* face à une polypharmacie. Le recours à des combinaisons fixes est en train de conquérir progressivement le terrain de la pharmacopée dans le domaine de la prévention et du traitement des maladies CV (31).

Les combinaisons thérapeutiques à posologie fixe ont d'abord vu le jour dans le domaine de l'hypertension artérielle avec la commercialisation de diverses bithérapies au sein d'une même formulation galénique dont les buts avérés étaient les suivants : 1) améliorer l'efficacité par un effet additif et, si possible, synergique entre les deux molécules; 2) minimiser les manifestations indésirables, un des médicaments corrigeant les effets délétères de l'autre; 3) combattre l'inertie médicale, beaucoup de médecins initiant une monothérapie et retardant la prescription d'un second agent pourtant utile; et 4) améliorer l'observance thérapeutique en diminuant le nombre de comprimés à prendre quotidiennement par le patient (32). Dans le domaine de l'hypertension artérielle, on voit à présent émerger des trithérapies fixes (par exemple, amlodipine-valsartan-hydrochlorothiazide). Des associations fixes commencent également à être utilisées pour le traitement du diabète de type 2 ou des dyslipidémies, essentiellement avec les mêmes objectifs que dans l'hypertension artérielle. Dans tous les cas, il s'agit de facteurs de risque CV résultant de maladies à la physiopathologie complexe, susceptibles de bénéficier d'une approche simultanée multi-cibles. Par ailleurs, certaines firmes pharmaceutiques envisagent la commercialisation de deux molécules en association fixe mais ciblant des facteurs de risque différents,

comme un antihypertenseur associé à un hypocholestérolémiant (par exemple, combinaison amlodipine-atorvastatine aux Etats-Unis). Ces stratégies se rapprochent, pas à pas, de la mise sur le marché d'une véritable «polypill», dont certains prototypes ont déjà été testés (16) ou sont actuellement à l'essai (18). Il faudra cependant encore voir qu'elle va être l'acceptabilité à la fois du corps médical et des patients vis-à-vis d'une telle «polypill», aussi attractive fût-elle sur un plan théorique (11). Enfin, il ne faut pas oublier que la meilleure «polypill» est probablement l'adhésion à une alimentation saine de type régime méditerranéen, comme proposé dans un article de revue à propos du «*polymeal*» (33), et la pratique régulière d'une activité physique, comme souligné dans un éditorial intitulé «*The pol-e-pill finally arrives*» (34).

CONCLUSION

La proposition de recourir à une combinaison médicamenteuse fixe de type «polypill» chez tous les sujets à risque a eu le mérite d'ouvrir un nouveau paradigme dans le domaine de la prévention CV. Depuis la publication de l'article *princeps* du British Medical Journal en 2003, divers progrès ont été enregistrés dont les plus significatifs ont été la démonstration de la faisabilité, de l'efficacité et de la tolérance d'une telle «polypill» lors d'un grand essai clinique réalisé en Inde. Le délai avant que l'on utilise une telle «polypill» en routine clinique pourrait être moins long qu'il n'y paraît, notamment en raison de l'impact pharmaco-économique qu'une telle approche pourrait représenter, en particulier dans les pays en voie de développement ou en difficulté avec leur système de sécurité sociale. Enfin, une telle «polypill» pourrait fournir, au moins partiellement, un remède à la problématique de l'inertie clinique et de la mauvaise observance thérapeutique dans le domaine de la prévention CV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. — Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**, 1169-1177.
2. Authors/Task Force Members. — European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 2375-2414.

3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.— Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, **373**, 1849-1860.
4. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.
5. Schmittiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, et al.— Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification. *J Gen Intern Med*, 2008, **23**, 588-594.
6. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.— Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009, **373**, 929-940.
8. Wald NJ, Law MR.— A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ*, 2003, **326**, 1419-1423.
9. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «Polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.
10. Scheen AJ, Kulbertus H.— «INTERHEART» : La preuve par 9. Neuf facteurs de risque prédisent neuf infarctus du myocarde sur dix. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 676-679.
11. Sleight P, Pouleur H, Zannad F.— Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 1651-1656.
12. Volpe M, Chin D, Paneni F.— The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, **24**, 9-17.
13. Wald DS, Wald NJ.— The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, **24**, 29-35.
14. Wald NJ, Wald DS.— The polypill concept. *Heart*, 2010, **96**, 1-4.
15. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group.— Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 2005, **143**, 593-599.
16. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al.— Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS) : a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*, 2009, **373**, 1341-1351.
17. Cannon CP.— Can the polypill save the world from heart disease? *Lancet*, 2009, **374**, 781-782.
18. Rifai L, Khan BV.— Do the current medical and economic times dictate the need for the «polypill»? *J Clin Hypertens*, 2009, **11**, 775-776.
19. Lonn E, Yusuf S. Polypill : the evidence and the promise. *Curr Opin Lipidol*, 2009, **20**, 453-459.
20. Holt S.— Time to implement the polypill approach. *N Z Med J*, 2009, **122**, 88-89.
21. Smith R.— The polypill story from a ringside seat. *J R Soc Med*, 2009, **102**, 509-512.
22. Guglietta A, Guerrero M.— Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, **6**, 112-119.
23. Jamieson MJ, Naghavi M.— Multi-constituent cardiovascular pills (MCCP)--challenges and promises of population-based prophylactic drug therapy for prevention of heart attack. *Curr Pharm Des*, 2007, **13**, 1069-1076.
24. Robinson JG, Maheshwari N.— A «poly-portfolio» for secondary prevention: a strategy to reduce subsequent events by up to 97% over five years. *Am J Cardiol*, 2005, **95**, 373-378.
25. Robinson JG.— Is a statin as part of a polypill the answer? *Curr Atheroscler Rep*, 2009, **11**, 15-22.
26. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC.— Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006, **368**, 679-686.
27. Franco OH, Steyerberg EW, de Laet C.— The polypill: at what price would it become cost effective? *J Epidemiol Community Health*, 2006, **60**, 213-217.
28. Narayan KM, Mensah GA, Sorensen S, et al.— Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease prevention: threat or opportunity for public health? *Am J Prev Med*, 2005, **29** (Suppl 1), 134-138.
29. Franco OH, Karnik K, Bonneux L.— The future of metabolic syndrome and cardiovascular disease prevention: polyhype or polyhope? Tales from the polyera. *Horm Metab Res*, 2007, **39**, 627-631.
30. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al, SCORE Investigators.— Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, **16**, 541-549.
31. Sanz G, Fuster V.— Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, **6**, 101-110.
32. García-Donaire JA, Ruilope LM.— 'Multiple action fixed combination. Present or future?' *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, **24**, 37-42.
33. Franco OH, Bonneux L, de Laet C, et al.— The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ*, 2004, **329**, 1447-1450.
34. Levine JA, Davis RM.— The pol-e-pill finally arrives. *Diabetes*, 2008, **57**, 1784-1785.

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